UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 — N° 108

LE TRAITEMENT DE L'HÉPATO-NÉPHRITE SPIROCHÉTOSIQUE

(FORME ANURIQUE)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1948

PAR

ANDRÉ LALAURETTE

NÉ LE 3 AOUT 1921 A TOULOUSE

Membres du Jury

MM. CALVET..... *Président*

RIEUNAU.... } *Assesseurs*

BOUNHOURE }

LASSERRE.... }

BAZEX..... *Suppléant*

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES
TOULOUSE

1948

André LALAURETTE

Le Traitement de l'Hépato-Néphrite Spirochétosique Forme Anurique

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1948, in-8° (80 pages).
(*Thèse Médecine, Toulouse*, n° 108.)

André LALAURETTE

Le Traitement de l'Hépato-Néphrite Spirochétosique Forme Anurique

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1948, in-8° (80 pages).
(*Thèse Médecine, Toulouse*, n° 108.)

André LALAURETTE

Le Traitement de l'Hépato-Néphrite Spirochétosique Forme Anurique

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1948, in-8° (80 pages).
(*Thèse Médecine, Toulouse*, n° 108.)

André LALAURETTE

Le Traitement de l'Hépato-Néphrite Spirochétosique Forme Anurique

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1948, in-8° (80 pages).
(*Thèse Médecine, Toulouse*, n° 108.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548926_0094

LE TRAITEMENT

DE L'HÉPATO-NÉPHRITE SPIROCHÉTOSIQUE

(Forme Anurique)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 108

LE TRAITEMENT DE L'HÉPATO-NÉPHRITE SPIROCHÉTOSIQUE

(FORME ANURIQUE)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1948

PAR

ANDRÉ LALAURETTE

NÉ LE 3 AOUT 1921 A TOULOUSE

Membres du Jury

MM. CALVET..... *Président*

RIEUNAU.... } *Assesseurs*

BOUNHOURE }

LASSERRE.... }

BAZEX..... *Suppléant*

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES
TOULOUSE

—

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. CALVET.
ASSESSEUR. . . . . LEFEBVRE.
Doyens honoraires. . . . . BARDIER, GORSE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS — MM. RISPAL, LAFFORGUE, ARGAUD — MM. MERIEL, CAUBET — MM. MAURIN, RIBAUT, SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie. . . . . MM. RISER.
Clinique médicale. . . . . TAPIE (J.), ROQUES.
Clinique obstétricale. . . . . GARIPUY.
Physiologie. . . . . SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . DUCUING.
Physique biologique et médicale. . . . . BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . . NANTA.
Chimie et Toxicologie. . . . . BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale. . . . . SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie. . . . . LEFEBVRE.
Anatomie. . . . . CLERMONT, VALLOIS.
Histoire naturelle. . . . . DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture. . . . . SOREL.
Pharmacie. . . . . CAUJOLLE.
Pathologie interne. . . . . MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale. . . . . ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie. . . . . VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . FABRE (P.).
Matière médicale. . . . . VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . MERIEL (P.).
Anatomie pathologique. . . . . FABRE (J.).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET.
Clinique ophtalmologique. . . . . CALMETTES.
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIÉ.
Médecine légale et Médecine du Travail. . . . . PLANQUES.
Histologie et Embryologie. . . . . BROUSSY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie. . . . . BAISSET.
Obstétrique. . . . . GUILHEM.
Anatomie. . . . . COULOUMA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Histologie. . . . . MM. BIMES, ch. de f.
Anatomie. . . . . LAZORTHES.
Médecine. . . . . GADRAT, DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE.
Chirurgie. . . . . RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.), GRIMOUD (M.)
Ophtalmologie. . . . . DEODAT.
Physique médicale. . . . . MARQUÈS.
Pharmacie. . . . . COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique. . . . . BLANC.
Histoire naturelle et pharmaceutique. . . . . Mme DULUCQ-MATHOU.
Odonto-Stomatologie. . . . . CADENAT.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes. . . . . MM. GARIPUY.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes. . . . . GUILHEM.
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIÉ (P.).
Chimie pathologique. . . . . VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale. . . . . BLANC.
Physique pharmaceutique. . . . . AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie. . . . . BAZEX.
Législation pharmaceutique. . . . . BOUISSET.
Microbiologie. . . . . BOUISSET.
Clinique de la Tuberculose. . . . . MOREL, DAMBRIN P.
Parasitologie. . . . . LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie. . . . . Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique. . . . . MM. BLANC.
Médecine Sociale et du Travail et Assurances Sociales. . . . BOUNHOURE.
Anatomie médico-chirurgicale. . . . . THOMAS.
Pharmacodynamie. . . . . BOUNHOURE.
Bactérioologie et Hygiène. . . . . LAPORTE.
Urologie. . . . . LHEZ.
Ophtalmologie. . . . . DEODATI.
Neuro-chirurgie. . . . . LAZORTHES.
Clinique O. R. L. . . . . CLAUX.

Secrétaire de la Faculté. . . . . DUCROS.

La Faculté déclare n'être par responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA GRAND'MERE

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Enlevé trop tôt à notre affection pour assister à la consécration des efforts qu'il fit pour nous.

A MA MERE

Je lui redis aujourd'hui ma très grande affection et ma reconnaissance pour son inlassable tendresse.

A MON FRERE ET A MA BELLE-SŒUR

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour tout leur dévouement.

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CALVET

Professeur de la Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
et de Chirurgie Maxillo-Faciale
Doyen de la Faculté

Il nous a toujours témoigné un bienveillant intérêt et nous fait aujourd'hui le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Nous sommes heureux de lui témoigner ici notre respectueuse gratitude.

A MON JURY DE THESE

Monsieur le Professeur RIEUNAU

Professeur agrégé à la Faculté

Qui a bien voulu accepter de faire partie de notre Jury de Thèse et nous a toujours témoigné sa bienveillance. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur BOUNHOURE

Médecin-Chef des Hôpitaux
Chargé de Cours à la Faculté

Qui nous a inspiré le sujet de notre thèse, nous a communiqué ses observations personnelles et nous a aidé sans cesse de ses conseils. Nous avons aimé l'atmosphère de travail et de gaieté qu'avec sa bienveillance il fait régner dans son exercice.
Nous lui exprimons nos remerciements pour l'intérêt qu'il nous a témoigné.

Monsieur le Docteur LASSERRE

Chargé de Cours à la Faculté

Nous le remercions vivement de nous faire l'honneur de juger ce travail.

Monsieur le Docteur BAZEX

Chargé de Cours à la Faculté

Hommage de reconnaissance.

A Madame et Monsieur ROLLAND

En témoignage de reconnaissance pour toute leur sollicitude.

A Monsieur le Docteur RUFFIE

Il nous a guidé depuis le début de nos études médicales par sa patience et ses conseils bienveillants. Il continue de nous montrer les marques d'une amitié déjà ancienne. Nous avons le plaisir de lui exprimer nos sentiments d'affectueuse gratitude.

A MES CAMARADES

DU SERVICE DE MEDECINE GENERALE

DE L'HOTEL-DIEU

A MES AMIS

INTRODUCTION

La Leptospirose d'Inada-Ido demeure encore une affection grave dont les multiples aspects cliniques sont susceptibles parfois de dérouter le Clinicien ; qu'il s'agisse de formes ictériques réalisant la maladie de Weil, ou de formes anictériques en particulier méningées pures bien étudiées par Costa et Troisier, c'est au laboratoire que ce dernier s'adressera pour obtenir confirmation du diagnostic.

En effet, la recherche du Spirochète dans l'urine, l'inoculation de ce dernier liquide, du sang ou du L. C. R. et surtout la séro-agglutination permettent seuls d'identifier la maladie. Il s'agit là de procédés classiques, sinon banaux, et le problème posé par cette curieuse affection est loin, à l'heure actuelle, d'en résumer l'intérêt. Celui-ci, au point de vue pratique, est d'un ordre tout différent et gravite surtout dans l'orbe des nécessités thérapeutiques, en particulier lorsqu'il s'agit de formes graves.

Jusqu'à ces dernières années peut-on dire, le traitement à opposer à la Leptospirose ictéro-hémorragique présentait avant tout un caractère symptomatique. Le seul et unique progrès dans la voie logique et rationnelle d'une médication tirant des indications de l'étiologie, pouvait se résumer dans la découverte et la mise en œuvre du sérum de Martin et Pettit.

A vrai dire, celui-ci constitue encore une excellente médication, qui, pour être efficace, doit être utilisée d'une façon aussi précoce que possible, ce qui est rarement réalisé étant donné les incertitudes du diagnostic dans le premier stade de la maladie.

En réalité, le recours à l'arsénothérapie eut été plus logi-

que, malheureusement, l'hépato-néphrite spirochétosique, contre-indique d'une façon formelle son emploi.

Mais depuis ces dernières années, le traitement de la spirochétose ictéro-hémorragique a bénéficié des progrès accomplis dans le traitement des grandes infections et en particulier de ressources qu'offre la mycothérapie ; en effet, à l'heure actuelle, il semble bien que cette redoutable infection soit tributaire de la Pénicillothérapie : l'indication de cette dernière étant admise d'une façon générale. Cette notion découle des travaux expérimentaux des Anglo-Américains qui ont pu, non seulement démontrer son efficacité « in vitro », mais encore son action très favorable dans l'infection transmise au cobaye, et conseiller de ce fait son emploi dans le traitement de la maladie humaine. Heilman et Herrel, Augustine, Weinman, Mac Allister, Alston et Broom, ont précisé tour à tour le mode d'action du médicament et sa posologie. Enfin, Patterson, V. L. Hart, Bulmer et Hutchinson soulignèrent l'importance des résultats obtenus chez l'homme. Depuis cette époque, un nombre important de faits cliniques ont été recueillis, entièrement favorable en général à la Pénicilline et mettant en relief son indication et son action curatrice.

En réalité, cette conviction n'est pas absolument unanime, puisque quelques cliniciens mettent en doute l'efficacité de la Pénicilline, en se basant d'ailleurs uniquement sur des arguments cliniques : possibilité de rechutes au cours du traitement — action minime ou nulle sur l'ictère et l'azotémie — cas mortels !

Quoiqu'il en soit, l'expérience montre la valeur indiscutable de la Pénicilline dans le traitement de la S.I.H. Elle se justifie si l'on considère que cette maladie réalise une hépato-néphrite grave. Nous connaissons en effet son efficacité dans le traitement des Néphropathies aiguës (Derot, Hervy, Bernier). De plus, il ressort des recherches de Blomfeld, Kicry, Torres, J. Hubert Lecœur, que cet antibiotique, bien toléré par l'organisme, agit surtout sur l'élément évolutif, entraî-

nant rapidement la disparition de l'albuminurie, de la cylindrurie, des oedèmes et de l'insuffisance rénale.

Donc, à l'heure actuelle, la thérapeutique de la maladie d'INADO-IDO s'est enrichie d'un médicament, à la fois puissant actif et d'une inocuité à peu près absolue. Il doit être utilisé à forte dose et d'une façon prolongée, dans les formes graves où les signes de l'Hépato-néphrite sont très accusés, en particulier ceux qui traduisent une atteinte profonde du rein.

A ce propos on ne saurait trop souligner le rôle du facteur rénal dans le déterminisme de ces formes redoutables de la S.I.H. Certes la gravité est extrême dans tous les cas où la défaillance rénale se traduit par une « anurie » véritable et prolongée — et cela d'autant plus que la Pénicilline demeure parfois impuisante à débloquer un rein, siège de phénomènes vaso-moteurs dont la nature inflammatoire ne paraît pas discutable. Mais en l'absence de tout syndrome hémorragique, c'est surtout l'association de l'anurie prolongée aux signes d'un ictère grave qui constitueront le critère de la forme maligne.

Toutefois la thérapeutique moderne permet parfois d'opposer à cette dernière une médication qui paraît particulièrement efficace. Elle consiste dans l'association de la Pénicillothérapie prolongée et à doses massives à un traitement qui depuis longtemps a fait ses preuves en urologie — celui des infiltrations novocaïniques du Pédicule Rénal suivant la technique de CHAUVIN et GAUJOUX. Cette dernière réalise comme on le sait, une véritable énervation du rein avec toutes ses conséquences fonctionnelles.

C'est ainsi que ces infiltrations anesthésiques du P.R. agissent sur l'anurie réflexe et cela par un triple mécanisme : inhibition de la motricité et du tonus pyélo-rétéral — anesthésie avec suppression des voies centripètes — blocage du rein et du pédicule rénal entraînant une vaso-dilatation libératrice du spasme. Il en résulte une reprise de la diurèse presque immédiate avec polyurie secondaire.

Cette thérapeutique « associée » dessine un aspect nouveau du traitement de l'Hépato-néphrite grave, anurique, de la

S. I. H. Son intérêt ne saurait être méconnu car elle met entre les mains du Clinicien une arme puissante permettant d'obtenir en général en un délai très court, des résultats extrêmement brillants.

D'autre part, l'efficacité, l'inocuité et l'action hautement favorable de cette méthode méritent d'être soulignés.

RAPPEL DES FORMES CLINIQUES DE LA LEPTOSPIROSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

HISTORIQUE

La S. I. H. a été connue de longue date. LARREY nous en donne une description, sous le nom de typhus ictéroïdes, lors de la campagne d'Egypte. Ce sont ensuite les travaux de LEBERT sur l'ictère typhoïde (1835), de MONNERET sur l'ictère hémorragique essentiel (1859), de LANDOUZY sur le typhus hépatique (1885) qui contribuent à sa connaissance.

En 1886, MATHIEU en France et quelques mois après WEIL en Allemagne insistent sur la rechute.

Puis WIDAL et ABRAMI (1908) signalent la coexistence d'un syndrome rénal tandis que GUILLAIN et RICHET (1910) observent le syndrome méningé.

INADA, IDO, HOKI, KANEKO et ITO identifient en 1914 Spirochoeta ictero-hemmoragiae donnant ainsi à la maladie son unité bactériologique et étiologique.

Connus en Europe par leur traduction anglaise la découverte de ces auteurs suscite tant du côté des Alliés que du côté allemand, de nombreuses recherches, la leptospirose trouvant dans les armées en campagne d'excellentes conditions de développement.

Dès lors les travaux se multiplient. Citons seulement, parmi les plus importants, ceux de CHAUFFARD, de GARNIER et REILLY, de MARTIN et PETTIT, de COSTA et TROISIER, de FAVRE et N. FIESSENGER, de CLÉMENT...

Enfin plusieurs rapports sont consacrés à la question lors du XXV[e] Congrès Médical tenu à Marseille en 1938.

PRATT-THOMAS et KHMPE font d'ailleurs en 1941 une revue de la littérature américaine et mondiale parue sur la Leptospirose.

ETIOLOGIE

Parasitologie. — Découvert en 1914 par INADA et ses collaborateurs, classé par NOGUCHI parmi les leptospires, L. icterohemorragiae se présente sous la forme d'un filament grêle, finement spiralé de 18 à 20 μ sur 0,4 μ.

C'est un élément filtrable. Il se reproduit par division transversale.

On le colore par les méthodes de GIEMSA et surtout par les imprégnations argentiques (FONTANA-TRIBONDEAU). On le cultive sur sérum de lapin dilué au 1/6, dans l'eau physiologique, sous couche d'huile de vaseline ; la température optimum est 28°.

Pouvoir pathogène. — Inoculable aux animaux de laboratoire, l'animal de choix est le cobaye du fait de son extrême sensibilité. La maladie expérimentale qu'il présente est presque superposable aux troubles observés en clinique : ictère, hémorragies, mort en huit à dix jours.

L.I.H. dans la nature. — On le rencontre surtout chez les rats, en particulier mus alexandrinum et mus decumanus, qui constituent les principaux réservoirs de virus.

A côté des rats, l'origine hydrique de la L.I.H. peut être fréquemment incriminée : boues, eaux polluées, vase, égouts, eaux de suintement dans les mines humides sont un élément de contamination.

On le rencontre enfin chez l'homme contaminé et la Spirochéturie persiste parfois longtemps après la guérison clinique.

Modes de contamination. — La porte d'entrée peut être

cutanée, digestive, oculo-nasale ou chirurgicale, par morsure de rat par exemple. Il est rare que la contamination se fasse d'homme à homme. C'est le rat qui, par ses déjections, souillant l'eau ou les aliments, est le principal agent propagateur de la maladie.

Cela permet de comprendre la raison de certaines causes prédisposantes.

Causes prédisposantes. — Parmi elles citons tout d'abord certaines professions :

les égoutiers (les deux malades dont nous rapporterons ultérieurement les observations exercent ce métier) ;

les chiffonniers, les mineurs, les bouchers payent un lourd tribut à la maladie.

Signalons également sa fréquence après des bains de rivière surtout au niveau ou en aval des villes déversant leurs égoûts directement dans le cours d'eau.

ETUDE CLINIQUE

La L. I. H. se présente en général comme une hépato-néphrite aiguë et primitive.

Mais c'est une infection générale, un véritable état septicémique, qui, bien que frappant avant tout le foie et le rein, peut se présenter cliniquement avec de nombreuses nuances symptomatiques réalisant ainsi des tableaux assez différents les uns des autres.

Nous allons les envisager.

A. — Formes ictériques.

1° *Forme hépato-rénale classique*

Après une incubation silencieuse, variant de trois à seize jours, mais d'une durée moyenne de six à huit, la maladie débute brusquement par un syndrome infectieux marqué. Brutalement, la température s'élève à 39°-40° tandis que le pouls s'accélère parallèlement et que le malade est secoué de frissons. Cette élévation thermique s'accompagne d'un malaise général intense avec arthralgie et myalgie. L'herpes labial est fréquent.

Il existe de la vaso-dilatation, surtout marquée au visage qui est congestionné. Elle prédomine au niveau des conjonctives, tant palpébrale que sclérotique, pouvant varier de la couleur rouge à une teinte cyanotique. Elle peut s'accompagner de petites suffusions hémorragiques sous conjonctivales. Il n'y a pas de concrétions.

La constatation de cette hyperhémie conjonctivale, remarquable par sa quasi constance, nous paraît être la clef d'un diagnostic précoce.

L'examen met en évidence l'existence d'un syndrome méningé plus ou moins frustre et l'apparition d'un syndrome rénal avec oligurie voire albuminurie et cylindrurie.

Le L.C.R. confirme la participation méningée en montrant une réaction cellulaire avec, à ce stade, polynucléose et hyperalbuminorachie modérée.

L'examen sanguin révèle une lymphocytose sans modification significative des divers éléments figurés, un certain degré d'anémie, une diminution du taux d'hémoglobine et une azotémie qui commence à s'élever.

Ces signes biologiques sont trop banaux pour nous orienter.

Cependant, vu le tableau clinique et, avant tout, l'importance des signes oculaires, on peut espérer en portant une attention spéciale aux occupations du malade, faire, dès cette période, le diagnostic clinique de L. I. H., qui sera confirmé, vers le quinzième jour, par les réactions d'agglutination.

Mais, dans bien des cas, ce diagnostic n'est porté qu'à la période suivante.

Celle-ci est caractérisé, vers le cinquième ou sixième jour de l'évolution, par l'apparition de l'*Ictère*. Associant la coloration ictérique à la vasodilatation déjà existante, il va prendre l'aspect « flamboyant » classique, la coloration « grenade mûre » (Pagniez). Le foie est modérément augmenté de volume, légèrement douloureux. La rate reste discrète.

Les matières fécales ne sont qu'incomplètement décolorées ; l'ictère spirochétosique n'est pas un ictère par rétention. C'est ce qui explique l'absence de signes d'intoxication biliaire ; en général pas de prurit, pas de bradycardie (Ramond). A cet ictère viennent s'ajouter, pour compléter le tableau un syndrome rénal, un syndrome méningé, un syndrome hémorragique, ces deux derniers syndromes pouvant être plus ou moins frustres.

Le *Syndrome rénal* tient en France une place importante dans le tableau clinique car c'est surtout l'atteinte rénale qui commande le pronostic. Les urines, foncées, contiennent des sels et des pigments biliaires. Elles donnent souvent la réaction de Pagniez, c'est-à-dire, qu'elles prennent une coloration verte quand on les chauffe en présence d'acide acétique comme pour rechercher l'albumine. Cette réaction, non spécifi-

que, traduirait une facilité des pigments à s'oxyder, aptitude qui est, dans la L.I.H., d'une fréquence inexpliquée (GRIMBERT).

L'oligurie est de règle, l'albuminurie presque constante et plus ou moins importante. On peut voir aussi de la cylindrurie et des hématuries microscopiques. Bien que le fait soit rare, dans cette forme, on peut même observer l'anurie et la mort dans le coma urémique.

L'Azotémie peut atteindre des chiffres extrêmement élevés et doit être rapprochée de ce syndrome rénal.

La *Spirochéturie* se rencontre d'une manière transitoire du onzième au dix-neuvième jour. Elle peut durer plus longtemps.

Le *Syndrome méningé*, s'il est inconstant, n'en est pas moins fréquent. Son impotrance est variable et il se réduit souvent à une céphalée avec raideur de la nuque et signe de KERNIG.

La P.L., si elle est pratiquée, met en évidence à ce stade une pléocytose plus ou moins importante tandis que le taux d'albumine n'est que modérément élevé.

Le *Syndrome hémorragique*, constant au Japon, est, s'il existe, généralement discret en France.

Dès la période précédente on a pu noter des épistaxis ou des gingivorragies. C'est surtout après le dixième jour qu'on le rencontre. Certes on a pu voir des hémorragies viscérales diverses, des hémorragies intestinales ou du moeléna, des hématémèses ou des hémoptysies, mettant en danger la vie du malade mais, en général, il se réduit à des épistaxis, des gingivorragies ou l'apparition de quelques pétéchies.

Les temps de saignement et de coagulation peuvent être légèrement augmentés.

On signale aussi une anémie, parfois marquée et de la trombopénie, contrastant avec une leucocytose avec polynucléose.

Pendant quelques jours encore les signes généraux vont rester marqués : température élevée, pouls rapide, tension artérielle basse.

Survient alors la *première défervescence*. Tandis que les signes généraux s'amendent, le pouls se ralentit et la température s'abaisse en lysis pour atteindre la normale en trois ou quatre jours.

Une crise urinaire s'ébauche avec augmentation de la diurèse et hyperazoturie.

Mais ce n'est là qu'une rémission et au bout de cinq à six jours survient la *rechute fébrile*. Elle est marquée par une réascension rapide de la température à 39 ou 40° en 24 ou 48 heures. Tous les signes qui s'étaient estompés à la période précédente réapparaissent à l'exception de l'ictère qui n'est pas influencé et tend au contraire à s'atténuer, ce qui a fait proposer par Garnier le nom d'ictère à recrudescence fébrile à la place de celui d'ictère à rechute qui pouvait prêter à confusion.

Après quatre à huit jours survient la *deuxième défervescence* qui est analogue à la première. Elle s'accompagne d'une véritable crise polyurique avec hyperazoturie ramenant l'azotémie à la normale.

Dès lors le malade entre en *convalescence*. Elle sera longue, le malade restant longtemps amaigri, asthénié et hypotendu.

Pagniez, Cayrel, P. P. Lévy et de Léobardy ont noté la fréquence d'une alopécie en clairière analogue à celle de la syphilis.

2° *L'Hépato-néphrite spirochétosique à forme d'ictère grave*

Parfaitement décrite dans la thèse de Reilly (Paris 1919) cette forme est caractérisée par un début d'une extraordinaire brutalité vite suivi d'une chute brusque de la température au-dessous de la normale. Le pouls reste rapide mais devient mal frappé. L'ictère est précoce et, fait qui distingue cette forme des autres ictères graves, fonce au fur et à mesure que l'état général devient plus mauvais. L'hépatomégalie est marquée, douloureuse, le syndrome hémorragique fréquent.

Le rein véritablement sidéré ne suffit plus à sa tâche. Une oligurie extrême ou même l'anurie s'installent. Dès lors l'état du malade ne fait que s'aggraver et, si une crise urinaire inespérée ne vient pas améliorer rapidement la situation, celui-ci s'achemine vers le coma urémique avec myosis, hoquet, secousses musculaires et rythme de CHEYNE-STOKES. L'azotémie atteint des chiffres très élevés dépassant souvent 5 grammes par litre.

La mort survient vers le dixième jour et cela malgré la reprise de la diurèse.

3° *Forme maligne*

Bien qu'elle soit rare on peut l'observer et FARAH en décrit cinq cas dans sa Thèse (Paris 1938).

Dès le début, qui est très brutal, une céphalée intense de la torpeur et des signes hémorragiques nous renseignent sur la gravité du cas. La chute thermique est précoce avec dissociation du pouls qui reste rapide. Les bruits du cœur sont assourdis. L'anurie est ici fréquente mais l'azotémie n'a pas le temps de s'élever très haut car la mort survient, par collapsus et coma, au bout de deux à six jours, peu de temps après l'apparition de l'ictère.

4° *S. I. H. à forme d'ictère catarrhal*

A l'opposé de la forme précédente c'est une forme atténuée. C'est un ictère léger s'accompagnant de troubles digestifs et d'une légère subfébrilité. On ne pense souvent pas à la S. I. H. sauf si on se trouve en période d'épidémie (GARNIER et REILLY) ou si une alopécie en clairière comme celle de la syphilis ne vient faire faire un diagnostic rétrospectif (PAGNIEZ).

Il ne faut pas cependant oublier que ces formes, bien que bénignes au début, peuvent, non traitées, évoluer vers l'ictère grave. (COWAN GUTHRIE).

5° *Forme ictéro-méningée de la L.I.H.*

Elle mérite d'être distinguée par l'intensité du syndrome méningé. Ce syndrome méningé, déjà signalé, au cours d'ictères infectieux que nous rapportons maintenant à la L.I.H. par Guillain et Ch. Richet (1910), accompagne seul, pendant longtemps en signes généraux. Il est caractérisé ici par l'existence d'une céphalée intense avec rachialgie et raideur de la nuque, par l'existence d'un signe de Kernig et d'un signe de Brudzinski.

La P. L. montre un liquide clair, transparent, plus ou moins hypertendu. Son examen révèle au début une réaction cellulaire modérée avec prédominance polynucléaire et légère hyper-albuminorachie. Plus tard, il y a leucocytose plus ou moins importante avec lymphocytose. L'albuminorachie reste modérée. La dissociation albumino-cytologique est fréquente et plus ou moins accusée.

L'ictère n'apparaît que vers le dixième jour en général lors de la première chute thermique.

6° *Formes nerveuses de la L.I.H.*

Elles sont relativement rares car, si le méningotropisme du Leptospire est fréquent, son neurotropisme est exceptionnel. Cependant des myélites spirochétosiques ont pu être signalées par M. Labbé, Boulin, Uhry et Ullman pouvant même réaliser un syndrome de Landry mortel (Sala).

Les formes nerveuses périphériques sont encore plus rares mais ont été signalées par Decourt et ont fait l'objet de la thèse de Labat (Toulouse 1947).

B. — Formes anictériques.

1° *Forme méningée pure*

Elle a été décrite pour la première fois par Costa et Troisier. Le rapport de Troisier et Bariéty au XXV° Congrès de

Médecine tenu à Marseille en 1938 condense tous les documents français et étrangers parus sur la question. LEMIERRE en a fait une excellente étude. Toutefois les cas publiés demeurent encore peu nombreux.

Le début est généralement brutal. La température monte à 40° tandis que le malade est secoué de frissons.

La période d'état est dominée par trois ordres de symptômes :

l'injection conjonctivale signe d'une haute valeur diagnostive et l'herpès sur lesquels nous ne reviendrons pas et un syndrome méningé. Il est en général très marqué.

La céphalée est intense s'accompagnant de rachialgie et de myalgies. Les vomissements sont fréquents. Il y a contracture de la nuque, les signes de KERNIG et de BRUDZINSKI sont présents.

Les réflexes sont généralement normaux.

Le foie et la rate sont peu augmentés de volume.

La participation rénale est discrète ce qui explique la bénignité du pronostic.

La P.L. montre un liquide hypertendu, en général eau de roche sauf si la réaction cellulaire est intense ce qui est fréquent.

Elle atteint généralement 200 à 300 éléments par millimètre cube, voire 1.330 comme dans l'observation publiée par MM. TAPIE et BOUNHOURE. Il existe une dissociation albumino-cytologique. Les chlorures sont normaux. Les sucres également. Il n'y a pas de germes à l'examen direct.

Après une évolution d'une semaine environ, tout s'arrange mais la rechute est pratiquement constante.

La guérison est, jusqu'à présent, sa terminaison constante, les signes méningés pouvant cependant persister quelques temps.

2° *Forme rénale pure de la L.I.H.*

Déjà entrevue par les anciens auteurs elle a été parfaitement individualisée par MERKLEN et GOUNELLE en 1933.

Elle comporte deux tableaux différents.

Dans le premier, l'azotémie s'associe à un syndrome urinaire : albuminurie, cylindrurie, hématuries microscopiques.

Dans le second, on observe simplement une azotémie élevée et fébrile sans signes urinaires.

La diurèse reste abondante.

3° *Leptospirose fébrile pure*

Troisier, Bariéty et Macrez la décrivent en 1935.

Cependant, la coexistence de petits signes hépatiques, rénaux ou méningés ne permettaient pas de parler de forme fébrile pure dans le sens strict du mot, jusqu'à ce que Lemière vienne, en 1940, par la publication d'une observation, confirmer l'existence de cette forme.

Il semble cependant exceptionnel que la leptospirose ne se traduise que par ce symptôme sans aucun signe de localisation.

4° *Forme douloureuse*

C'est la forme myalgique décrite par Bloch et Hébert en 1917. Elle est caractérisée par la coexistence d'une courbe thermique comparable à celle de la forme habituelle et de myalgies atroces.

C. — Formes associées.

Elles sont multiples.

C'est ainsi que Garnier et Reilly ont pu signaler l'association avec la fièvre typhoïde. Widal et Weissenbach, Bruhl et Ferru l'ont vu associée au bacille paratyphique B. On peut aussi rencontrer le colibacille, le staphylocoque doré...

Sicard, Roger et L. Kindberg signalent également l'association avec une leucémie aiguë. Enfin on peut voir le S.I.H. au cours d'une syphilis en évolution.

Tels sont les multiples aspects de la maladie d'Inada-Ido et l'on comprend les incertitudes du diagnostic au cours du stade de début de la maladie, en réalité, dans les cas difficiles, c'est au Sérodiagnostic qu'il conviendra de demander confirmation de ce dernier mais cette épreuve de laboratoire ne devient positive qu'assez tardivement.

DIAGNOSTIC

Diagnostic positif

Il est en général facile dans les formes avec *Ictère* grâce à sa *couleur rougeâtre* particulière. Il est, par contre, plus difficile dans les formes anictériques.

Dans tous les cas il est basé sur :

1° Un *contage* possible par les rats, leurs déjections, ou un bain de rivière ;

2° Un *début brutal* avec *syndrome méningé* plus ou moins frustre, *myalgies, herpes* labial, épistaxis et surtout, congestion du visage avec *injection conjonctivale,*

3° Un *syndrome rénal* avec *azotémie* élevée,

4° Une *rechute fébrile* vers le quinzième jour de l'évolution de la maladie.

Malheureusement, en raison du polymorphisme clinique de la L.I.H., ce diagnostic n'est pas toujours évident. Quels sont donc les problèmes que nous aurons à discuter ?

Diagnostic différentiel

Ce sont, avant tout, ceux que posent, au début et dans les formes anictériques, l'existence d'un syndrome méningé avec L.C.R. clair, puis, ceux que soulèvent l'apparition d'un ictère manifestement infectieux.

Nous devrons donc éliminer au début et dans les formes anictériques :

1° Une *méningite tuberculeuse* par l'absence de signes prodromiques, de paralysie oculaire et d'une baisse des chlorures dans le L.C.R.

2° Une *méningite syphilitique,* soit chez un vieux syphilitique, soit en période secondaire, mais ici le contexte clinique et des réactions spécifiques positives, tout au moins dans le L.C.R. viennent trancher le problème.

3° Une *méningite lymphocytaire bénigne.*

4° Les autres *méningites lymphocytaires* qui peuvent se voir au cours du *zona* ou des *oreillons.*

5° Une *polyomyélite aiguë* à forme méningée.

Nous éliminerons également en phase ictérique :

1° L'*Ictère de la syphilis secondaire* avec son B. W. positif.

2° *L'Ictère typhique ou paratyphique* en nous rappelant toutefois que le B. d'Eberth et les B. paratyphiques peuvent se rencontrer dans la L.I.H. comme germes « de sortie ».

3° *Les Ictères au cours des septicémies* ou l'hémoculture fera la preuve du germe en cause.

4° Le grand groupe des *Ictères par hépatite de cause inconnue.*

Il nous faudra éliminer enfin les autres *leptospiroses.*

1° *Leptospirose à L. Grippo-Typhosa.*

2° *Leptospirose à L. Canicola.*

3° *Leptospirose à L. Pomona.*

Pour cela les recherches de Laboratoire seront d'une grande utilité.

Diagnostic de Laboratoire

1° *Recherche du Spirochète.* — Dans le sang et le L.C.R. elle donne peu de résultats.

Dans les urines elle est positive à partir du 12e ou du 15e jour mais la spirochéturie est transitoire et il existe dans l'urèthre des spirochètes non pathogènes d'où cause d'erreurs.

2° *Inoculation au cobaye.* — Au cours du premier septennaire, l'injection de 5 cm3 de sang ou de L.C.R. contamine l'animal.

A partir du 12e ou du 15e jour, l'injection sous-cutanée de 3 cm3 d'urines, répétée trois jours de suite donne le même résultat.

3° *Séro-diagnostic de Martin et Pettit.* — Il devient positif à partir du 15e jour. Pour être valable il doit être positif à des taux élevés.

Les seules souches existant en France sont celles de l'Institut Pasteur (Mme Kolochine-Erber).

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les travaux anatomo-pathologiques, parmi lesquels nous retiendrons surtout ceux de GARNIER et REILLY et ceux de RYLE et TYTLER, s'accordent à reconnaître le peu d'importance des lésions.

Le FOIE. — *Macroscopiquement,* il est hypertrophié, fortement teinté par la bile mais normal et d'aspect et de consistance.

Histologiquement, il peut être normal et, dans ce cas, on rencontre tout au plus quelques cellules atrophiées ou, plutôt, de l'hypertrophie cellulaire prédominant dans la zone sus-hépatique.

Parfois il est altéré : quelques travées sont disloquées, les espaces portes sont intacts mais entourés d'une infiltration cellulaire qui, s'organisant tardivement, pourrait être à l'origine d'un processus de sclérose autorisant l'hypothèse d'un rôle cirrhogène de la L.I.H. (GARNIER et REILLY, D. et J. OLMER).

Les REINS. — *Macrocopiquement,* ils sont augmentés de volume, mous, à la fois ictériques et congestifs.

Histologiquement, ils peuvent être normaux comme dans l'observation de WIDAL et ABRAMI ou la seule anomalie consistait en de l'infiltration et de la congestion au niveau des espaces conjonctifs de la médullaire.

Parfois, au contraire, on note l'existence de lésions parcellaires, des tubes altérés alternant avec des tubes sains. Tar-

divement, le tissu interstitiel, déjà infiltré, réagit et peut, s'il évolue vers la sclérose, aboutir à la néphrite spirochétienne (Pissavy, Troisier, Merklen et Gounelle).

Quant à la congestion aigue hémorragique des reins, observée par Garnier et Reilly puis par Hart elle est très rare.

Les Organes hématopoiétiques sont également touchés : réactions macrophagiques au niveau de la rate et de la moelle osseuse.

Le tissu nerveux et les surrénales peuvent présenter de petits foyers hémorragiques.

Les autres organes sont normaux.

TRAITEMENT CLASSIQUE DE LA LEPTOSPIROSE ICTERO-HEMORRAGIQUE

Il est à la fois symptomatique et spécifique.

Traitement symptomatique.

C'est celui de tous les ictères infectieux : repos au lit, diète hydrique ou lactée, balnéation tiède en cas de fièvre élevée ou de signes nerveux, lavements froids quotidiens.

L'uroformine ne sera employée qu'avec prudence en raison de son action irritante sur l'épithélium renal.

Il est également classique de recourir à l'opothérapie hépatique sous forme d'extraits de foie injectables.

Contre l'oligurie et l'anurie on emploie, en plus de la révulsion lombaire, les injections de sérum glucosé hypertonique par voie endo-veineuse, isotonique par voie sous-cutanée ou rectale.

Enfin le tonus cardio-vasculaire est soutenu à l'aide de la caféine, de la spartéïne, de l'huile camphrée, de l'adrénaline et on lutte contre les hémorragies par les injections intra-musculaires de Vitame K.

Traitement spécifique.

Sérum de Martin et Pettit. — On l'obtient par injection à doses croissantes de cultures de spirochètes vivantes chez le cheval. Il est ensuite titré par la détermination de la dose de sérum nécessaire pour protéger un cobaye de 200 grammes inoculé avec 1 cm3 d'une culture contenant 10 Spirochètes par champ microscopique. Le titre du sérum de l'Institut Pasteur est environ de 1/20e.

Pour être vraiment utile il doit être utilisé précocement

et à des doses massives : 60 cm3 par jour jusqu'à concurrence, s'il est nécessaire de 800 cm3 au total, en général par voie sous-cutanée. La voie intra-veineuse est réservée aux formes graves.

Il agit nettement sur les hémorragies et le syndrome méningé mais reste sans effet sur la température, l'ictère et le syndrome rénal.

Signalons enfin qu'il semble accélérer la formation des anticorps.

Sérum de convalescent et immuno-transfusion. — Chaque fois que l'une ou l'autre de ces méthodes a été employée elle a donné d'excellents résultats.

La transfusion sanguine avec des donneurs ayant eu la maladie a entraîné une amélioration nette et rapide dans trois cas presque désespérés rapportés par PATTERSON.

Malheureusement, la L.I.H. restant une maladie relativement peu fréquente, il est souvent difficile d'avoir sous la main du sérum de convalescent ou un donneur immunisé par une atteinte antérieure.

Les Arsénobenzols. — En raison de la similitude apparente qui existe entre le Tréponème de SCHAUDINN et le Spirochète d'INADA-IDO, le traitement arsenical de la L.I.H. a été préconisé, mais, employé à forte dose dans les formes bénignes, il s'est montré inefficace.

Or, si ce traitement est inactif, il n'est pas sans danger en raison de l'existence de lésions hépatiques et rénales.

L'emploi des arsénobenzols doit donc être proscrit.

TRAITEMENT MODERNE DE LA L. I. H. PAR LES ANTIBIOTIQUES

Des découvertes récentes ayant mis à la portée du thérapeute ces armes très puissantes que sont les antibiotiques il était naturel qu'il les expérimenta dans la L.I.H.

1° *Les Sulfamides*

Nous pouvons leur faire le même reproche qu'aux arsénobenzols. Ceux qui ont été essayés jusqu'à présent sont sans action. Le Sulfathiazol et la Sulfadiazine expérimentés dans neuf cas par PATTERSON se sont révélés inactifs.

Dans ces conditions il vaut mieux s'abstenir et ne pas faire courir au malade, sans aucun bénéfice éventuel, le risque d'une anurie ou d'une hépatite sulfamidée que l'état déjà précaire du rein et du foie pourrait favoriser.

2° *La Streptomycine*

Comme le montrent les travaux de HEILMAN (1945), de WAKSMAN et SCHATZ (1945) elle est active in vitro et in anima vili, mais beaucoup moins que la Pénicilline Il paraît donc logique, vu sa rareté en France à l'heure actuelle, de la réserver à des indications plus précises et plus impérieuses.

3° *La Pénicilline*

Une étude expérimentale était nécessaire avant son emploi dans les cas de L.I.H. humaine. Elle a été faite par les auteurs Anglo-Saxons.

Action de la pénicilline in vitro

En 1941, les pionniers d'Oxford, expérimentant l'action de la Pénicilline sur Leptospira ictero-hemorragiae de la souche « Jackson » classèrent ce dernier parmi les germes pénicillo-résistants.

Par la suite cependant, d'autres chercheurs démontrèrent que les souches en leur possession étaient pénicillo-sensibles à la fois in vitro et in vivo (Heilman et Herrel 1944, Augustine, Weinmann et Mc Allister 1944, Alston et Broom 1944, Borg Petersen et Schmidt 1945, Larson et Griffits 1945).

Il n'en demeure pas moins que, comme cela se voit pour d'autres germes, les souches sont plus ou moins sensibles à la Pénicilline. Ce fait incita Wylie et Vincent à reprendre cette étude sur l'ensemble des souches de Leptospires qu'ils purent se procurer (29 au total).

Nous résumerons ici les résultats obtenus.

A l'aide de chaque souche de L.I.H. ils ensemencent 3 tubes contenant 5 cm3 de sérum de lapin au 1/12 en eau distillée.

Au premier de ces tubes ils ajoutent 1 Unité Oxford de Pénicilline par cm3, au second 10 U.O. par cm3. Le troisième sert de témoin. Les tubes sont portés à l'étuve à 28°. La culture est examinée au bout de trois jours à l'ultra-microscope et le nombre des germes vivants par 1/12 de pouce de champ pour chaque tube est noté soigneusement.

SOUCHES ÉTUDIÉES	Contrôle	PÉNICILLINE	
		1 U. O/ cm3	10 U.O./ cm3
L. ictéro-hemorragiæ A.	> 10	0	0
» » A. B.....	> 10	0	0
» » BUCKLAND.	> 10	1 à 2	< 1
» » VADY.....	> 10	0	0
» » COCKBURN	> 10	0	0
» » WIJNBERG.	> 10	> 1	0

Des taux de 1 ou même 10 U.O. de Pénicilline par cm3 de sérum peuvent être maintenus dans le sérum mais les doses requises sont de beaucoup supérieures aux doses courantes actuellement (Lourie 1945). Il était donc utile de déterminer le taux de concentration minimum de Pénicilline capable d'assurer une inhibition totale de la pousse de ces spirochètes. Ils entreprirent donc de nouvelles expériences qu'ils résumèrent dans le tableau ci-dessous.

SOUCHES ÉTUDIÉES	DEGRÉ D'INHIBITION POUR UNE CONCENTRATION EN PÉNICILLINE DE				
	0,025 U/cm3	0,05 U/cm3	0, 1 U/cm3	0,25 U/cm3	0,5 U/cm3
L.I.H. A.R.G.A..	Partielle	Subtotale	Totale		
» A.B.....	Partielle	Totale			
» COCKBURN	Subtotale	Subtotale	Totale		
» WIJNBERG	Nulle	Partielle	Partielle	Subtotale	Subtotale
» VADY.....	Partielle	Subtotale	Totale		

En résumé, ces recherches tendent à démontrer que, parmi les souches étudiées, seule la souche Buckland est résistante aux plus hautes concentrations de Pénicilline tandis que les autres sont sensibles et ce à des concentrations qui peuvent être obtenus sur le plan de la thérapeutique humaine.

Action de la Pénicilline in vivo

Les premiers travaux concernant l'action de la Pénicilline dans le traitement de la Leptospirose expérimentale du cobaye sont ceux de Heilman et Herrel parus en février 1944 et dont voici l'essentiel.

Dans une première série d'expériences, ces auteurs utilisent des souches n'ayant pas une virulence suffisante pour provoquer à coup sûr la mort du cobaye. Ils inoculent avec ces souches 14 paires de cobayes. Un animal de chaque paire est traité à partir de la 17e heure qui suit l'inoculation par des

doses quotidiennes de Pénicilline-calcium variant entre 3.000 et 4.000 U. O. L'autre sert de témoin.

Trois des animaux témoins succombent. Les onze autres, ayant présenté entre le troisième et le cinquième jour une poussée thermique, son sacrifiés le 7e jour. Sur dix d'entre eux on relève les lésions de L.I.H. Le onzième est indemne.

Les animaux traités n'ont présenté aucun trouble. Sept sont sacrifiés entre le 7e et le 11e jour. Aucun n'offre de lésion à l'examen. Les sept autres meurent des effets toxiques de la Pénicilline sur le cobaye.

Ayant fixé aux alentours de 800 U. O. la dose de Pénicilline capable de préserver le cobaye sans avoir d'effet toxique pour lui, Heilman et Herrel inoculent, avec des souches exaltées par passages successifs rapides d'animal à animal, une nouvelle série de 32 paires de cobayes.

Dans la première série des 32 non traités, 29 succombent de L.I.H. tandis que l'examen nécropsique des animaux traités ne permet pas de découvrir de lésions. Augustine, Weinmann et Mc Allister en septembre 1944, Alston et Broom en décembre 1944, Larson en mars 1945 confirment les résultats obtenus par ces Auteurs.

Pénicillinothérapie dans la L.I.H. humaine

La Pénicilline s'étant révélée active in vitro et dans la L.I.H. expérimentale il était raisonnable et logique d'essayer le traitement chez l'homme.

Cette expérience fut tentée sur 16 malades au cours d'une épidémie de 39 cas survenue, peu après le débarquement allié en Normandie, dans le corps expéditionnaire anglais. E. Bulmer a rapporté l'étude de cette épidémie dans le British Medical Journal du 23 janvier 1945.

Depuis, tant en France qu'à l'étranger, plusieurs autres observations ont été publiées.

De l'étude analytique de ces cas cliniques on peut tirer les conclusions suivantes :

1° A des doses convenables la Pénicilline paraît réduire

les effets de *l'infection* et en particulier la *durée de la Pyréxie.* Elle semble également limiter la *fréquence des rechutes* et ce en raison directe des doses employées.

2° Sur l'*ictère* l'action paraît plus douteuse et serait même contestée par de nombreux auteurs. Signalons cependant que si la Pénicillothérapie est entreprise dès la phase septicémique, au stade initial de la maladie, comme PATTERSON put le faire dans 4 cas, l'ictère n'apparaît généralement pas.

3° L'action sur le *rein* est également fort discutée. Elle est même mise en doute du fait que, comme l'ont montré les travaux de WYLIE et de Borg PETERSEN et SCHMIDT, la circulation des antibiotiques est souvent perturbée au niveau de cet organe par des phénomènes vaso-moteurs plus ou moins importants. Suivant le degré de ces troubles l'action sera plus ou moins nette.

La *Spirochéturie* semble devoir disparaître rapidement (HART 1944).

4° De plus, de l'étude des faits expérimentaux et des faits cliniques, on peut dégager une notion importante : celle d'une nette et indiscutable amélioration de l'état général à la condition de recourir à de fortes doses.

L'administration de Pénicilline doit donc être recommandée dans tous les cas de L.I.H. Il est nécessaire de l'utiliser le plus tôt possible et à de très fortes doses car, lorsqu'un dommage a été causé au foie ou aux reins. elle ne paraît pas en diminuer les conséquences.

POSOLOGIE

Il ressort des recherches expérimentales que le taux de Pénicillémie doit être maintenu entre 1 U.O. et 0,5 U.O. par cm3 pour que la Pénicillothérapie soit efficace tout au moins contre les formes les plus communes de L. ictero-hemorragiae.

Pour cela les doses de 40.000 à 50.000 U.O. répétées toutes les trois heures sont suffisantes, d'autant plus que, comme l'ont montré les travaux de FLEMMING (The Lancet 11-11-44) la Pénicillémie se maintient à un taux plus élevé s'il existe une atteinte rénale ; or c'est fréquemment le cas dans la Spirochétose.

Cependant nous avons vu qu'il existe des souches de Leptospires I.H. qui ne sont pas inhibées par une telle concentration en Pénicilline.

Si l'amélioration se fait attendre on pourrait, soupçonnant que l'on a affaire à un de ces germes, recourir à des doses de l'ordre du million d'unités pro die (comme dans la maladie d'OSLER par exemple).

Il serait également intéressant, si on a la chance de faire un diagnostic précoce, de tenter de déterminer, sur hémoculture, la sensibilité du germe en cause afin d'établir de façon précise, comme cela a été fait pour d'autres germes, les quantités de Pénicilline à injecter.

TRAITEMENT PHYSIOPATHOLOGIQUE DU SYNDROME RENAL PAR LES INJECTIONS DE NOVOCAINE I. V. ET L'INFILTRATION ANESTHESIQUE DU SYMPATHIQUE LOMBAIRE ET PLUS SPECIALEMENT DU PEDICULE RENAL

On sait que la L.I.H. est surtout faite de l'association en proportions variables, d'un certain degré d'atteinte hépatique à un certain degré d'insuffisance rénale. Dès lors, il est possible de comprendre sa gravité toujours possible, l'organisme étant frappé à la fois dans le premier de ses organes anti-toxiques et le plus important de ses organes d'élimination.

Or, dans les formes graves que nous envisageons surtout ici, cette altération, tout au moins fonctionnelle de la cellule hépatique et l'inhibition rénale se trouvent réunies avec le maximum d'intensité.

Il en résulte une élévation progressive de l'azotémie qui aboutira au coma urémique si une crise polyurique et hyperazoturique ne survient pas à temps.

Cette hyperazotémie, à laquelle on peut imputer la majorité des décès survenus en France au cours de cette maladie, relève d'une double origine :

Origine hépatique, tout d'abord, par hyperuréogénèse résultant de la désintégration des protéïnes endogènes.

Origine rénale, également, car si la diurèse et la perméabilité rénale étaient conservées l'azotémie n'aurait pas de raisons de s'élever. Un rein fonctionnant normalement assurerait l'élimination de cette urée en excès au fur et à mesure de sa formation.

La quantité notable d'urée dans le sang prouve donc que son excrétion est empêchée et qu'il existe une perturbation rénale.

L'existence de néphrites interstitielles ou parenchymateuses au cours de la L.I.H. étant admise, il ne semble pas, vu l'absence ou le peu d'importance des lésions anatomo pathologiques, que ce soit elles qui soient responsables, dans la majorité des cas, des troubles précoces que le clinicien peut observer. Ils sont vraisemblablement déclanchés dans ce cas par une action du spirochète ou de sa toxine non sur le parenchyme mais sur le système vasomoteur du rein aboutissant à l'inactivité glomérulaire. Les produits d'autolyse hépatique qui, comme l'ont montré les expériences de H. Roger, diminuent la diurèse peuvent participer à cette inhibition.

Or, grâce à la novocaïne, par voie intraveineuse et en infiltrations du sympathique lombaire ou du pédicule rénal, nous pouvons espérer agir actuellement sur ces phénomènes.

Novocaïne intraveineuse

La technique a la simplicité de toutes les injections intraveineuses. On injecte, en général, 10 cm3 d'une solution de novocaïne à 1 %. Le rythme de l'injection doit être assez lent : deux minutes à deux minutes et demi.

Infiltration du sympathique lombaire

Matériel nécessaire : Des aiguilles de 8 à 9/10 de diamètre et d'une longueur de 12 cm. environ.

Une seringue de 20 cm3 remplie de 20 cm3 de Novocaïne à 1 ou 2 % en sérum physiologique non adrénaliné.

Technique. — Le sujet est assis, les jambes pendantes, les avant-bras appuyés sur les cuisses.

Le point de repère est situé à 3 ou 4 travers de doigts de la ligne des apophyses épineuses lombaires au niveau de L2 ou L3.

On enfonce l'aiguille dans un plan horizontal, légèrement

oblique en avant et en dedans de 15° environ. A 7 ou 8 cm. de profondeur elle vient de buter contre le flanc du corps vertébral. On la retire alors d'un centimètre, puis l'inclinant légèrement en dehors, on franchit tangentiellement en le rasant le flanc de le vertèbre. On avance encore d'un centimètre jusqu'à ce qu'on arrive dans un espace celluleux ou l'injection est poussée facilement. La profondeur moyenne des ganglions sympathiques est de 9 cm., elle est variable cependant selon la grosseur du sujet.

Infiltration du pédicule rénal

C'est évidemment la technique de choix car elle agit uniquement sur le rein, réalisant une véritable énervation temporaire de cet organe qui aura souvent les plus heureux effets.

D'une façon générale Chauvin et Gaujoux conseillent de recourir à la technique qui a été décrite par Liotier dans sa thèse en 1936 et mise au point d'après les recherches anatomiques de Chauvin, Liotier et Bonnefoi.

Matériel nécessaire. — 1° *Des aiguilles* de petit calibre de 6 à 8/10 de millimètre soit en acier, soit en nickel offrant un biseau assez court et d'une longueur de 12 cm. environ.

2° *Une seringue en cristal* de 20 cm3 assez grosse avec un large bouton de verre terminant le piston et deux embouts métalliques.

Verrerie, aiguilles, embouts, doivent être stérilisés.

3° *Anesthésique :* le meilleur est une solution de novocaïne à 2 % — *sans adrénaline* — d'ailleurs n'importe quel anesthésique local peut être utilisé à la condition expresse de ne pas renfermer d'adrénaline. La quantité à injecter sera en général 20 cm3 de chaque coté.

Technique.

Position du malade. — Il y a intérêt à placer le sujet assis sur son lit comme pour une ponction lombaire, jambes pen-

dantes et pieds prenant appui, par exemple, contre un tabouret assez bas.

La désinfection de la région opératoire est effectuée à la teinture d'iode et à l'alcool éther.

Point d'injection : pour le localiser il convient d'utiliser les repères anatomiques suivants :

le bord inférieur de la XIIe côte

la ligne médiane des apophyses épineuses.

Le point où doit être pratiquée l'introduction de l'aiguille est celui où se rencontrent la ligne horizontale passant à un travers de doigt du bord inférieur de la XIIe côte (2 cm. environ) et la ligne verticale, menée à 4 cm. (2 à 3 travers de doigt) parallèlement à la ligne médiane épineuse.

Introduction de l'aiguille. — La colonne lombaire maintenue verticale, l'aiguille doit être introduite horizontalement ; toutefois, sa direction générale doit faire avec le plan saggital médian un angle de 45°. On perfore les téguments et l'aiguille, dirigée vers la ligne médiane, doit être orientée obliquement mais d'une façon légère vers le haut de manière à venir buter vers la partie supérieure du corps vertébral de la première lombaire. Cette dernière pièce osseuse joue ici le rôle d'un repère capital. Dès que la pointe de l'aiguille a accroché la vertèbre on doit retirer légèrement l'aiguille et il convient alors de rapprocher légèrement le pavillon de l'aiguille du plan médian antéro-postérieur, on enfonce de nouveau cette dernière jusqu'à nouveau contact osseux. La même manœuvre est répétée deux ou trois fois de suite ce qui permet de faire ainsi progresser la pointe de l'aiguille le long du corps vertébral jusqu'au moment où elle ne bute plus contre la vertèbre se trouvant en position tangentielle. A noter d'ailleurs que la pointe ne doit pas dépasser l'angle antéro-latéral du corps vertébral.

C'est alors qu'il convient de procéder à la dernière manœuvre : en retirant l'aiguille légèrement avec précaution, on ramène sa direction générale vers le plan médian en portant en dedans son pavillon ; puis on l'enfonce environ d'un centimètre. A ce moment-là elle doit se trouver en bonne position.

Sans nul doute cette dernière étape est difficile à franchir, surtout au moment où l'opérateur perd le repère du contact osseux. Une bonne précaution consistera donc, comme le recommande Gaujoux, au moment où la pointe de l'aiguille se trouve en situation tangentielle par rapport au corps vertébral, à noter sur l'aiguille le point distant d'un centimètre de la peau. Le corps de l'aiguille étant saisi au niveau de ce repère, entre le pouce et l'index, il suffira ensuite au cours de la dernière manœuvre d'enfoncer l'aiguille jusqu'à ce que l'extrémité de ces deux doigts vienne buter contre le tégument. A ce moment-là, on peut être à peu près certain d'être en bonne place.

En résumé, il convient d'atteindre en moyenne une profondeur de 7 à 9 cm. ; toutefois, celle-ci peut varier suivant l'adiposité des sujets.

La solution anesthésique peut être alors injectée. Toutefois, pour éviter des incidents et en particulier l'injection dans un vaisseau il est nécessaire d'adapter la seringue munie ou non suivant le cas de son embout à ce pavillon de l'aiguille et de procéder à quelques aspirations. Si ces dernières ne ramènent pas de sang ou de liquide on peut alors procéder à l'injection proprement dite de la solution anesthésique — une quantité moyenne de 20 cm3 de novocaïne à 2 % sera alors injectée lentement et sans force. Cette manœuvre doit être facile et sans effort.

Incidents. — L'aiguille ayant pénétré correctement, de quelques centimètres est arrêtée et bute contre un plan osseux: il s'agit de la rencontre d'une apophyse transverse ; il suffit alors de déplacer verticalement le pavillon pour trouver un espace perméable au-dessus ou au-dessous.

Blessure d'un vaisseau important : (aorte, veine cave inférieure, veine rénale). L'atteinte du tronc aortique est rare — car ce vaisseau est en dedans de l'aiguille et protégé largement par le corps de la vertèbre. Il en est de même pour la veine cave qui du côté droit se trouve très en avant de la colonne vertébrale.

Par contre, la veine rénale, qui s'étale au niveau du bord

supérieur de la L2, peut être « piquée » quand l'aiguille a pénétré selon un plan trop horizontal, cette éventualité devient difficile si la direction de l'instrument est orientée légèrement vers le haut suivant la technique classique.

Enfin la pénétration dans un trou de conjugaison est possible dans le cas d'obliquité trop prononcée. Elle ne saurait se produire ou sera évitée en recourant aux manœuvres habituelles.

L'injection anesthésique, pratiquée correctement, atteindra électivement le plexus rénal périartériel, le sinus du rein et la région située au-dessus et au-dessous du pédicule. Le splanchnique lui-même paraît en général demeurer en dehors de l'infiltration. Cette dernière réalisera en quelques minutes l'équivalent d'une énervation temporaire du rein.

PHYSIOPATHOLOGIE.

Au point de vue physiologique, les travaux de l'Ecole Marseillaise ont permis d'élucider le mode d'action de l'I.P.R. On peut dire que l'anesthésie régionale qui résulte de l'infiltration détermine chez le sujet normal :

1° *Un effet vaso-moteur,* avec crise polyurique et une augmentation importante des éliminations uréiques et chlorurées (CHAUVIN) par paralysie anesthésique vasomotrice.

2° *Une diminution de la motricité* et de *la tonicité des voies excrétrices,* c'est-à-dire, une hypotonicité des parois urétérales avec hypokynésie susceptibles de pouvoir favoriser la migration de calculs rénaux ou urétéraux.

3° Dans le domaine de la sensibilité : la sédation de la douleur soit d'origine rénale, soit urétérale. La suppression des vomissements d'origine réflexe — la disparition des symptômes extra-rénaux.

4° Enfin, une modification importante du taux de la tension artérielle ainsi que de la glycémie.

Parmi ces divers éléments physiologiques méritent avant

tout d'être retenus ceux justement qui peuvent fournir une explication du mécanisme de la polyurie.

C'est, comme le dit Chauvin, « par paralysie anesthésique des filets vaso-moteur que l'on peut expliquer l'augmentation rapide et massive de la diurèse, par la vasodilatation paralytique intense qui suit l'anesthésie ».

En effet, le blocage anesthésique du pédicule rénal supprime l'action tonique de l'innervation extrinsèque sur les appareils nerveux autonomes. L'effet sur la circulation glomérulaire est identique à celui que l'on observe après la section des splanchiques : mise en activité des glomérules inactifs du fait de l'alternance glomérulaire normale et vasodilatation des artères afférentes des glomérules déjà en activité ; ainsi le débit sanguin à l'intérieur du rein peut être doublé ou triplé (car l'accélération du cours du sang n'est pas conditionné par le relèvement de la tension artérielle mais se fait uniquement par le jeu des vaso-moteurs qui dilatent les capillaires et déterminent les variations de vitesse de la circulation intra-rénale). Cette augmentation du débit sanguin entraîne une augmentation proportionnelle de la diurèse. (Gaujoux).

Ces notions sont véritablement précieuses pour comprendre l'action de l'I.P.R. dans les anuries en général et en particulier dans les anuries observées au cours des toxi-infections. En réalité ces dernières sont complexes ; elles peuvent prendre place soit dans le groupe des néphroses vasomotrices par antigène d'origine microbienne qui sont à la vérité assez rares, soit dans celui des *anuries secrétoires par action nerveuse vasomotrice associée* (néphrite aiguë infectieuse). En effet, dans toute une série de maladies infectieuses atteignant le rein, l'infection locale semble agir surtout par irritation neuro végétative ; il doit en être de même pour de nombreux germes pathogènes qui peuvent provoquer l'anurie par néphrite aiguë (Caujoux).

A ce propos on sait combien la spirochétose ictéro-hémorragique constitue parfois une infection grave, réalisant dans ses formes sérieuses une véritable *hépatonéphrite* souvent compliquée d'anurie. Il est donc logique pour traiter cette

dernière de recourir à l'infiltration novocaïnique du Pédicule Rénal, d'autant plus que les lésions inflammatoires spirochétosiques, pour si graves qu'elles soient, n'en demeurent pas moins en général assez superficielles, et de ce fait, incapables de réaliser la destruction complète du parenchyme rénal. Cette circonstance explique l'action très favorable de l'infiltration du pédicule rénal qui ne peut se produire et rendre au rein son activité fonctionnelle que lorsque cet organe n'est pas entièrement détruit.

On est donc en droit de traiter les *formes sévères* et anuriques de S.I.H. ainsi que celles où la gravité de la maladie se traduit par une oligurie extrême à l'aide de la méthode de Chauvin-Liotier-Bonnefoi.

Il était permis d'escompter a priori de bons résultats d'une telle thérapeutique. L'expérience loin de décevoir cet espoir a confirmé pleinement ces vues théoriques.

OBSERVATIONS

GROUPE A

Observation I

Considération sur un cas de Spirochétose Ictéro-hémorragique grave traitée par la Pénicilline

P. Lechelle et Boulanger

(« Soc. Méd. Hop. Paris » 18 janv. 1946, n° 2 pp. 43-44)

M. D..., 46 ans, entre dans le service le 5 septembre 1945 pour ictère, céphalée et courbatures intenses.

Le début de l'affection remonte au 1er septembre. Elle se caractérise par des frissons, des nausées et une impression indéfinissable de lassitude, d'anéantissement et en même temps une très vive céphalée. Dès le lendemain apparaît un ictère qui remarquable d'abord au visage et aux conjonctives envahit en quelques heures le thorax et le reste du corps. L'anorexie est complète. La constipation absolue. Les urines très rares et foncées.

Le malade entre dans le service le 5 septembre se plaignant d'une courbature généralisée avec douleurs contusives au niveau des membres et du tronc.

En outre, une céphalée très accusée rend l'interrogatoire difficile. Néanmoins le malade ne délire pas et répond correctement aux questions.

L'ictère de couleur jaune orange atteint tout le corps ; il

présente à la face une couleur flamboyante et les conjonctives sont très fortement congestionnées. Il n'existe pas de prurit.

L'abdomen est souple et permet le palper du foie ; celui-ci déborde de quatre travers de doigts le rebord costal. La pression est douloureuse à son niveau. La rate est légèrement percutable. La langue très sèche. Les selles rares ne sont pas décolorées. La constipation est opiniâtre.

Les urines sont rares (environ 300 gr. par 24 h.) très foncées. Elles renferment des pigments et des sels biliaires et 1 gr. d'albumine par litre. Leur sédiment ne contient ni hématie, ni cylindre.

Le cœur et les poumons sont normaux. Le pouls bat à 100 par minute pour une température de 36°4. La T.A. est de 11/6,5 au Vaquez. Il existe un syndrome méningé net avec raideur de la nuque, signe de Kernig, de Lasègue, etc.

Le soir de l'arrivée du malade apparaît une forte épistaxis, mais il n'existe encore aucun accident purpurique cutané ou muqueux.

Le dosage de l'urée sanguine monte à 4,50 par litre.

L'examen hématologique donne les résultats ci-dessous :

Hématies : 3.960.000 — Polynucléaires neutro : 94 %.
Leucocytes : 22.500 — Monocluéaires : 4.
Hémoglobine : 90 % — Monocytes : 2.
Vg : I

Un prélèvement fait le jour même et envoyé à l'Institut Pasteur donne une séro-agglutination douteuse. Le Bordet Wassermann sanguin et le Kahn sont négatifs. Le temps de saignement et le temps de coagulation sont respectivement de dix minutes et de huit minutes le 6 septembre.

Dès le 7 apparaissent des épistaxis, des gingivorragies de plus en plus abondantes. Les points de piqûre pour injections, ponctions veineuses sont le siège de volumineux hématomes.

Un nouveau prélèvement sanguin le 7 septembre donne une réaction fortement positive au leptospira ictéroïdes - un

dosage d'urée, fait le même jour, montre une azotémie à 5 gr. 30. La diurèse n'est que de 250 gr. par jour.

L'état du malade s'aggrave sans cesse et le délire apparaît.

Le 7 septembre nous entreprenons un traitement par la Pénicilline.

Le premier jour : 100.000 unités sont injectées. Le 8 et le 9 : 160.000, du 10 au 17 septembre 200.000 unités quotidiennes sont utilisées.

Le 8 et le 9 septembre, l'état du malade reste aussi grave. Une hémorragie intestinale de sang rouge apparaît qui, par son abondance, menace d'être inquiétante. L'azotémie le 9 septembre est de 6 gr. 30. Néanmoins en dépit de l'apparition de vomissements fréquents, d'un hoquet constant qui durera jusqu'à la mort du malade, on note une diminution du volume du foie, une disparition des hématomes consécutifs aux injections, un relèvement de la température qui atteint 37° avec retour à la normale du temps du saignement et de la coagulation. Toutefois les urines restent rares (350 grammes) la langue sèche, il persite du délire.

Le 10 septembre, la situation du malade s'améliore, les vomissements et la diarrhée cessent, les urines montent à 1200 cm3, l'azotémie se réduit à 5 gr. 25, le foie ne déborde plus les fausses côtes ; néanmoins, si le délire à disparu l'état général reste précaire.

L'amélioration se poursuit les jours suivants où l'on observe une augmentation parallèle du taux des urines et une réduction de l'azotémie.

	Urines	Azotémie
Le 13 septembre	1750 gr.	3,50
Le 14 septembre	3000 gr.	3,15
Le 15 septembre	4.000 gr.	3 gr.
Le 16 septembre	3000 gr.	2,80
Le 17 septembre	2000 gr.	2,80
Le 18 septembre	1500 gr.	2,25

L'amélioration qui s'est marquée dans tous les domaines

jusqu'au 16 septembre cesse à partir de cette date bien que le traitement par la pénicilline non plus que les traitements adjuvants (toni-cardiaques, injections massives de sérum glucosé) n'aient pas varié. Cependant les hémorragies ne se sont pas reproduites, le temps de saignement et de coagulation sont restées normaux et l'azotémie continue à régresser. Mais les urines sont plus rares et deviennent de plus en plus foncées. Le malade maigrit, la langue devient sèche, le hoquet incessant. Une prostration progressive s'installe. En dépit de toute thérapeutique le malade succombe brusquement dans la nuit du 18 au 19 septembre.

Observation II

Spirochétose ictéro-hémorragique avec hémorragie méningée et syndrome de la queue de cheval

Effet salutaire du traitement par la Pénicilline

par MM. R. Boulin, Uhry, Kauffmann et Pierard
(« Soc. Méd. Hop. Paris », 18 janvier 1946, pp. 54-56)

Thet..., 23 ans, le 8 juillet au cours d'un bain dans la Seine, à Rueil absorbe une certaine quantité d'eau boueuse.

Le 23 juillet : début brutal par céphalée violente et généralisée, photophobie, prostration, douleurs épigastriques, vomissements, élévation thermique à 39°6.

A l'examen : syndrome méningé (raideur de la nuque, signe de Kernig) rhinopharyngite, injection bilatérale des conjonctives.

Ponction lombaire : liquide hypertendu, clair, aucune modification cytologique, albumine 0,30.

Formule sanguine : leucocytes 12.500 dont 85 % de polynucléaires ; urines : 0,25 p. mille d'albumine.

24-27/7 : Etat stationnaire. Les douleurs et les vomissements tendent à s'atténuer. Apparition d'un foyer congestif à la base droite. La température s'abaisse progressivement. Les signes méningés s'estompent.

28/7 : Température : 38°, apparition de subictère, les urines peu abondantes renferment des pigments et sels biliaires, recrudescence de signes méningés. Développement de quelques éléments purpuriques.

30/7 : Température : 38°, ictère intense, safran rouge. Larges placards purpuriques, accentuation des phénomènes méningés. Une ponction lombaire est à nouveau pratiquée mais à peine a-t-elle ramené quelques gouttes de sang que le malade tombe en syncope.

Le 1/8 : Température : 38°. Le malade ne sent plus le thermomètre lorsqu'on l'introduit dans le rectum. Rétention d'urine nécessitant un cathétérisme uréthral ; en pratiquant celui-ci pour la première fois on constata déjà l'existence d'un écoulement uréthral. Absence de selles spontanées.

Le 2/8 : Température : 37°8. Syndrome méningé non modifié ; rétention d'urine persistante. Ecoulement uréthral abondant de pus jaunâtre, mal lié, grumeleux dans lequel on trouve des polynucléaires altérés mais où il est impossible de déceler aucun germe ni à l'examen direct, ni par culture. Recherche du spirochète ictéro-hémorragique : négative. L'anesthésie de la région anale a gagné la région fessière et prédomine à gauche. Aucune modification des réflexes ostéo-tendineux.

Le 3/8 : Température : 37°8. T.A. 13/6. U.S. : 1 gr. Sérodiagnostic pose le S.I.H. : douteux.

Le 4-5 août : Etat stationnaire. La rétention persiste. On pose une sonde à demeure.

Le 6/8 : aggravation de l'état général. T. : 39°-40°2, l'écoulement purulent obstruant la sonde il faut pratiquer une cystostomie. U.S. : 0.70. Sérodiagnostic pour le S.I.H. : douteux.

12 août : Température 38°5. Diurèse : 1.500. Parésie des membres inférieurs sans modification des réflexes. Obnubilation. Abattement. Ponction lombaire : liquide sanglant s'écoulant difficilement. A l'examen : nombreuses hématies, assez nombreux polynucléaires, pas de germes visibles. Albumine : 2 gr.

Devant la gravité de l'état général on met en œuvre la pénicilline qui est injectée toutes les trois heures par voie intra-musculaire. Dose injectée : 260.000 unités.

13/8 : Température 38°. Diurèse : 1500. Pénicilline 360.000. Amélioration manifeste de l'état général.

14/8 : Température 38°2. Urines : 2000. Pénicilline : 320.000.

15/8 : Température 38°. Diurèse 2000. Pénicilline 320.000. L'ictère commence à décroître.

16/8 : Température 38°2 : Urine 2000. Pénicilline 320.000.

Urée sanguine : 0,27. Hématies : 2.390.000 ; leucocytes : 1.180 dont 76 % de poly.

17/8 : Température 38°4. Diurèse : 3.000. 320.000 U. O. Sérodiagnostic au spirochète I.H. : positif.

18/8 : Température 38°. Diurèse 2500. 320.000 U.O.

19/8 : Température 37°. Diurèse 2500. 320.000 U.O.

Au total le malade a reçu 2.320.000 unités de Pénicilline. L'état s'est complètement transformé dans le sens d'une amélioration rapide.

Les signes neurologiques persistent :

15/8 : L'examen du pus uréthral révèle une surinjection tardive par staphylocoques et colibacilles.

30/8 : L'ictère a disparu.

2-9 : Examen neurologique (Prof. Garcin) : motricité et réflectivité normales. Fonte musculaire globale et au niveau des membres inférieurs. Anesthésie en selle. Sensibilité profonde normale. Incontinence anale. Réactions électriques normales.

7/9 : Suppression de la cystostomie. Sonde à demeure.

Le 19/9 la sonde est retirée, le malade urine seul, il conserve l'incontinence des matières, mais il commence à sentir au niveau de l'anus le contact du thermomètre.

Observation III

Hépato-néphrite spirochétosique. Action remarquable de la pénicilline sur le syndrome rénal. Action nulle sur l'ictère et la rechute fébrile

R. Moreau, Boudin, Clerc, Graveleane
(« Société Méd. Hop. Paris ». Séance du 27 juin 1947
N° 23, pp. 588-590)

M. L..., infirmier est pris brusquement le 11 avril 1946 à son réveil d'un malaise général intense avec fièvre à 39°5, céphalée vive, courbatures généralisées. Cet état persiste trois jours. Le quatrième apparaît un subictère qui va rapidement s'accentuer.

A l'examen, le 18 avril, soit au cinquième jour de la maladie on note un ictère franc généralisé avec urines rares, hypercolorées, riches en pigment et sels biliaires et matières incomplètement décolorées de teinte chamois. On est frappé par l'asthénie et l'abattement du malade qui apparaît prostré dans un état voisin du tuphos. La température est tombée assez brusquement de 39°2 la veille au soir à 37°2 le matin. Il existe quelques vésicules d'herpès au pourtour des lèvres. La T.A. est à 8,5/5. Le foie est augmenté de volume, on perçoit son bord inférieur, lisse, ferme, à la hauteur de l'imbilic. La rate est palpable sous le rebord costal. La langue est sèche, rôtie, saburrale.

On ne retrouve aucun signe méningé autre que la céphalée qui est toujours vive. La note hémorragique est donnée par quelques tâches ecchymotiques autour des points de piqûres. Les urines sont peu abondantes : 750 cm3 par 24 heures avec albuminurie à 0,75 p. mille et dans le culot urinaire des cylindres granuleux et de nombreuses hématies.

L'azotémie est de 1,30 le 19 avril.

La formule sanguine montre une leucocytose à 16.000 avec 88 % de polynucléaires. Les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Le diagnostic d'hépato-néphrite spirochétosique semble évident ; il manque cependant la notion de contamination.

5 cm3 d'urines sont injecté quotidiennement pendant trois jours à un cobaye qui restera indemne. Un réro-diagnostic aux diverses leptospiroses est négatif le 25 avril ; il sera partiellement positif au leptospira icterohemorragiae le 8 mai, et donnera une agglutination au 1/10000 le 17 mai, taux encore assez faible.

Devant la gravité de l'état général, la chute assez brutale de la température à l'apparition de l'ictère et la crainte d'une évolution mortelle, nous instituons un traitement pénicillé le 19 avril, soit le sixième jour de la maladie : 200.000 unités le premier jour, 400.000 le lendemain et jours suivants ; le malade recevra 2 millions d'unités en neuf jours.

Nous sommes frappés par les résultats véritablement imprévus de notre thérapeutique :

1° Elle est sans action sur l'ictère qui fonce encore pendant quelques jours pour prendre des reflets verdâtres et ne diminuera ensuite que lentement et progressivement. Le volume du foie et de la rate demeurent inchangés et l'hépatomégalie ne regressera que parallèlement à l'ictère.

2° Par contre, l'état général s'améliore rapidement ; la fièvre remonte à 38°2 et oscille autour de 38° les jours suivants, l'abattement, la torpeur, la céphalée disparaissent, la langue se nettoie et devient humide, la tension artérielle remonte.

3° Mais surtout l'effet est spectaculaire sur les signes rénaux : le 20, le malade n'a eu que 200.000 unités, la diurèse est inférieure au litre, l'azotémie est à 2 g. 10, le 21, le malade reçoit 400.000 unités, la diurèse passe brusquement à 3 litres et va s'y maintenir les jours suivants ; l'azotémie tombe rapidement à 0,75 le 21, 0,45 le 23 ; 0,25 le 26 ; l'albuminurie disparaît ainsi que la cylindrurie ; les hématies ne disparaissent

que plus lentement et il en persiste encore le 23, le culot urinaire est strictement normal le 26 avril. Une tuméfaction parotidienne droite, indolente, apparaît le 22 avril et disparaît en moins de quarante huit heures.

4° Une rechute fébrile à 38°8 se produit le 1er mai, dix huitième jour de la maladie, sans influence sur l'ictère en voie de décroissance, sans réapparition de signes rénaux.

Le malade sort de l'hôpital le 15 mai, au trente deuxième jour de sa maladie, amaigri, encore fatigué et légèrement subictérique. Revu en juillet, il est complètement guéri.

Observation IV

Leptospirose Méningée pure d'Inada et Ido

Pasteur Vallery-Radot. P. Milliez. Vial. Duizend
(« Soc. Méd. Hop. Paris », 21-2-47. N° 7, pp. 112-113)

Mme R..., âgée de 32 ans, employée aux abattoirs de Vaugirard, présente brusquement le 15 octobre 1946 au soir des frissons et un malaise général.

Le lendemain 16 octobre la température est à 40°, la malade se plaint de céphalée de photophobie et vomit. Les jours suivants, ces signes persistent avec une constipation opiniâtre puis apparaissent trois jours de suite d'importantes épistaxis, tandis que les règles s'installent à la date normale, mais avec une abondance inusitée.

Devant la persistance de la fièvre qui se maintient à 39° avec des rémissions capricieuses matinales ou vespérales et surtout devant l'exacerbation des symptômes fonctionnels avec nouvelle ascension thermique à 40° le huitième jour cette jeune femme est envoyée à l'hôpital Broussais.

A son entrée la malade est couverte de sueurs profuses et souffre de céphalées atroces à siège fronto-occipital, de photophobie. Elle accuse en outre des myalgies et des arthralgies. Elle ne vomit plus mais la constipation persiste. Il existe une raideur de la nuque, un signe de Kernig il n'y a ni Brudzinski, ni signe de Guillain, tous les réflexes sont normaux, il n'y a pas de paralysie des nerfs craniens. La température est à 40°. Le pouls dissocié mais régulier et stable bat aux environs de 80. La T.A. est 15/9.

Il existe une raie méningée typique et de grandes bouffées vaso-motrices. On note une forte injection conjonctivale. Il n'y a pas d'éruption cutanée, pas d'herpès. On ne constate pas d'ictère, le foie ne déborde pas les fausses côtes. La rate

est palpable débordant de un travers de doigt le gril costal.

Le temps de coagulation est de quinze minutes, le temps de saignement de cinq minutes et demi. Le signe du lacet est négatif.

La diurèse est aux environs du litre, les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine.

La notion du métier de la malade, l'existence en plus d'ictère dans son entourage professionnel, l'injection conjonctivale, un syndrome hémorragique fruste (épistaxis, règles très abondantes) font soupçonner la méningite spirochétosique.

La ponction lombaire, immédiatement pratiquée, soustrait du liquide opalescent et hypertendu (60 au manomètre de Claude en position assise) on injecte aussitôt 20.000 U.O. de pénicilline intra-rachidienne et on institue également la pénicillothérapie par voie générale à la dose de 240.000 U.O. par 24 heures.

L'examen du liquide céphalo-rachidien montre une dissociation cyto-albuminique : 408 cellules presque uniquement lymphocytaire ; 0,56 d'albumine au tude de Sicard.

L'urée sanguine est de 0,36.

Le culot urinaire contient de nombreux globules rouges, quelques cellules épithéliales, pas de cylindres.

La formule sanguine montre 4.000.000 de globules rouges — 8.200 gobules blancs, dont 81 % de polynucléaires. Il y a 370.000 plaquettes.

Dès le lendemain, 9e jour de la maladie, la température tombe à 37°, les signes fonctionnels et physiques régressent. La pénicilline est poursuivie à raison de 240.000 U.O. du 11e au 25e jour de l'affection, malgré la disparition des symptômes cliniques.

Cette thérapeutique n'a pas empêché l'apparition d'une rechute légère du quinzième au dix-huitième jour, traduite par une petite poussée fébrile (37°7, 37°8, 37°3, 38°) avec reprise de la céphalée et du syndrome méningé, sans augmentation de la lymphocytose : 33 lymphocytes et 0,25 d'albumine au lieu de 68 lymphocytes et 0,50 d'albumine le 12e jour. En

même temps que la poussée thermique on constatait pour la première fois une albuminurie à 0,50 qui dura trois jours, puis disparut complètement.

L'hématurie microscopique antérieurement constatée persista mais sans cylindrurie, sans élévation de l'azotémie (0,25) ; après cette petite rechute la malade se rétablit rapidement. Au 21e jour elle avait encore 22 lymphocytes et 0,20 d'albumine dans son L.C.R. Elle sortit le trente cinquième jour avec toutes les apparences de la guérison complète qui s'est depuis lors confirmée.

L'inoculation au cobaye du liquide céphalo-rachidien pratiquée trop tardivement (8e jour) s'est révélée négative. Le cobaye fut sacrifié quinze jours après. Aucun organe ne présentait de lésions macroscopiques ou microscopiques. Devant la possibilité d'une affection inapparente chez le cobaye, les urines de l'animal sacrifié ont été injectées à un second cobaye. Cette inoculation fut, elle aussi, négative.

Ce fut le sérodiagnostic qui fournit la preuve de la spirochétose. Le premier sérodiagnostic pratiqué au 10e jour donna des résultats douteux, mais le deuxième au 20e jour se révéla positif au leptospire d'Inada-Ido et négatif au leptospire grippotyphosa (examens pratiqués à l'Institut Pasteur par Madame Kolochine Erber).

OBSERVATIONS

GROUPE B

Observation V

Hépato-Néphrite spirochétosique grave avec anurie traitée par la Pénicillothérapie associée à l'infiltration novocaïnique du pédicule rénal

(Bounhoure - Ruffié - Calazel - Dalous)
(à paraître « Sté Méd. Hop. Paris », Juillet 1948 résumé)

R... Jean, âgé de 27 ans, égouttier est admis d'urgence le 3 mai 1947 dans le service de Médecine générale de l'Hôtel-Dieu salle Notre-Dame n° 30, par l'un de nous, avec le diagnostic : de *Spirochétose Ictéro-Hémorragique probable.*

Il s'agit d'un homme jeune, qui présente les signes d'un ictère grave avec anurie. La maladie est au septième jour de son évolution. Le sujet, plongé dans un état de torpeur profonde, subcomateux, répond difficilement ; toutefois, les renseignements fournis par l'entourage familial permettent de recueillir les précisions suivantes :

Début, le 27 avril en pleine santé, très brutal, il est marqué par un grand frisson bientôt suivi de céphalée fronto-occipitale, de rachialgie, très violentes et accompagnées de nausées ou de vomissements. La fièvre s'élève rapidement à 40° et un syndrome méningé s'installe rapidement avec raideur de la nuque, rachialgie, myalgies atroces, constipation opiniâtre. Cet état méningé se prolonge en s'accentuant, durant trois à

quatre jours, puis s'estompe les jours suivants cependant que la température tombe progressivement à 37°5.

Pendant cette période de défervescence, au 6e jour de la maladie, un ictère fait son apparition. Il est d'emblée très intense. Sa teinte rougeâtre frappe l'entourage du malade. De plus il est accompagné d'épitaxis abondantes et de conjonctivite avec recrudescence des myalgies. La diurèse, jusque-là satisfaisante diminue progressivement et à l'oligurie, avec urines très chargées (250 gr.) fait suite le 2 mai une véritable *anurie*. De petits signes d'urémie font alors leur apparition : céphalée, nausées fréquentes, vomissements, obnubilation progressive.

Cette aggravation entraîne l'hospitalisation avec le diagnostic de « *Spirochétose Ictéro-Hémorragique probable* » de forme grave.

Examen clinique. — On se trouve en présence d'un homme jeune, vigoureux, malade depuis sept jours seulement ; les antécédents pathologiques sont nuls, en dehors de quelques manifestations pulmonaires antérieures.

Les caractères particuliers du début, ceux de l'ictère, les signes urinaires, le syndrome méningé, la profession (égoutier) plaident d'emblée en faveur du diagnostic d'Hépatonéphrite grave leptospirosique.

Ce qui frappe tout d'abord c'est l'intensité de l'ictère dont la teinte rougeâtre « grenade mûre » retient immédiatement l'attention.

Il n'existe pas d'herpès. Au niveau des conjonctives on note un reflet jaune orangé avec rougeur évidente. D'autre part les téguments et les muqueuses sont uniformément colorés. On note un peu de prurit mais pas de bradycardie, ni de fièvre. Les myalgies encore très accusés prédominent aux membres inférieurs. Les selles seraient décolorées, de façon intermittente. De plus, il y a *anurie véritable*. En effet, les urines, réduites depuis 48 heures à 250 cm. et noirâtres sont supprimées ; le cathétérisme vésical ne ramène rien. Le sujet est somnolent, presque comateux.

Du côté de l'appareil respiratoire on relève la présence

d'un foyer congestif à la base droite avec légère réaction pleurale (frottements, râles) ; pas de toux ni d'expectoration. La langue est noire et sèche, absolument rôtie comme dans une pneumonie grave, l'anorexie totale. Le palper de l'abdomen révèle l'existence d'une hépatomégalie notable avec limite inférieure du foie débordant de trois travers de doigts le rebord costal. La rate est percutable, le ventre rétracté. L'examen général ne décèle rien de particulier par ailleurs. Pouls à 65, bien frappé.

T.A. Vaquez-Laubry : 11,5/6. Température 36°5.

Par contre, les signes nerveux sont accusés. Il existe un syndrome méningé assez discret mais avec un signe de Kernig et de Brudzinski indiscutable, pas de signe de la nuque, pas de contractures, réflexes tendineux un peu vifs, pas de signe d'ophtalmoplégie externe, mais léger myosis ; cependant les réflexes pupillaires sont normaux. La céphalée est très accusée, l'obnubilation évidente. On pratique un examen du sang ainsi qu'une ponction lombaire qui donnent les résultats suivants :

Azotémie 2,50 par litre (le 2/5 : 1,10).
B. W. négatif.
L. C. R. jaune foncé.

Les épistaxis ne se sont pas reproduites. Il n'existe pas d'oedèmes des membres inférieurs. Aucun signe du côté de l'appareil génital.

En présence d'un tableau clinique aussi suggestif ou se trouvent associés : syndrome méningé, néphropathie, ictère flamboyant, apparus brusquement au cours d'une poussée fébrile chez un égouttier, aucun argument ne semble capable de faire rejeter le diagnostic d'hépato-néphrite, au cours d'une Spirochétose ictéro-hémorragique.

Un traitement d'urgence est immédiatement institué, visant tant l'hépatite que l'atteinte rénale, dont on ne saurait méconnaître l'extrême gravité (anurie) ; il associa l'action de la Pénicilline, injectée à forte dose, à celle de la novocaïne administrée par voie intra-veineuse et en infiltrations lombaires alternées avec des infiltrations du Pédicule Rénal.

Pénicilline 240.000 U. O. par 24 heures
Novocaïne intra-veineuse, 20 cm3.
Infiltration du P. R. : 20 cm3 matin et soir

de plus, extrait hépatique injectable, sérum glucosé hypertonique, intra-veineux (200 cm3 par jour) goutte à goutte rectal, syncortyl.

Sous l'action de cette thérapeutique l'évolution prend une allure favorable. En effet, la diurèse réapparaît 24 heures après le début du traitement. Le 4 mai, à 11 heures on retire par sondage vésical 250 cm3 d'urines *noirâtres* qui renferment de l'albumine en quantité notable des pigments et des sels biliaires. L'urée urinaire atteint à peine 5 gr. p. mille.

La Pénicillothérapie complétée par des infiltrations lombaires et des infiltrations du pédicule rénal, alternées, est poursuivie jusqu'au 10 mai. Le chiffre total de pénicilline injectée atteint : 1.680.000 U. O.

Sous l'action de cette médication, l'état général s'améliore sensiblement et le taux de la diurèse se relève rapidement, elle atteint en effet :

le 2e jour de l'hospitalisation : 5 mai 1.500 par 24 heures
le 3e jour de l'hospitalisation : 6 mai 2.000 par 24 heures
le 5e jour de l'hospitalisation : 8 mai 1.500 par 24 heures
le 6e jour de l'hospitalisation : 9 mai 2.500 par 24 heures
le 9e jour de l'hospitalisation : 12 mai 3.000 par 24 heures

L'élimination se maintient en plateau du 12/5 au 21/5 au taux de 3.000 par jour.

Mais malgré la débâcle urinaire déclanchée dès le 2e jour le taux de l'urée sanguine continue à s'élever jusqu'au 8e jour de l'hospitalisation. On note en effet :

2/5	1,10	
3/5	2,50	
4/5	3,50 (à 11 h.)	pour une diurèse de 1 lit.
	4,50 (à 17 h.)	
5/5	4,50 —	
6/5	4,80 —	Diurèse variant de
7/5	5,60 —	1.500 à 3.000

Cependant durant cette période et jusqu'au 8/5 point culminant de l'hyperazotémie la fonction rénale se rétablit. En effet, les deux premiers jours le taux de l'urée urinaire varie de 5 à 8 gr. par litre. Mais les jours suivants on note un relèvement accusé variant de 12, 16, 18 à 24 gr. par litre.

Quoiqu'il en soit on peut dire que pendant les six premiers jours malgré le taux croissant de la diurèse l'azotémie ne cesse de s'élever, tandis que le syndrome clinique de l'urémie s'aggrave de jour en jour. Mais progressivement le rein récupère son pouvoir de concentration et réussit à assurer de façon satisfaisante la dépuration de l'organisme.

Du sang est prélevé en vue d'un séro-diagnostic qui se révèle positif à L.I.H. et L. Canicola (négatif sur le grippo typhosa).

Dans ces conditions le traitement par la pénicilline et les infiltrations de novocaïne est complété par l'inoculation de 130 cm3 en 3 jours de sérum de PETTIT.

A partir du 10/5, l'amélioration se dessine nettement. Le syndrome urémique s'estompe, la confusion et l'obnubilation se dissipent. La diurèse se maintient à 2500 pro die. La T.A. se relève à 12/6,5. L'ictère s'atténue de jour en jour et les téguments reprennent à vue d'œil une teinte normale. La langue se dépouille, devient rose et humide, les signes pulmonaires disparaissent rapidement. Les selles se recolorent. en un mot, le sujet entre en convalescence. De ce fait, la médication est suspendue. Les fonctions rénales s'améliorent de jour en jour ainsi que le montre le tableau suivant :

DATES	URÉE SANGUINE	URÉE URINAIRE	Quantité d'Urines en 24 heures
9/5 (12 j.)	4,10	24 grs 0/00	2.500 cm3
10/5 13 »	3,30	30 » »	2.400 »
11/5 14 »	3	26 » »	2.800 »
12/5 15 »	2,15	25 » »	3.000 »
13/5 16 »	1,55	20 » »	3.150 »
14/5 17 »	1,10	25 » »	3.050 »
15/5 18 »	0,40	15 » »	3.000 »

Epreuves de Laboratoire : Pendant la phase d'oligurie l'examen des urines montre l'existence d'albumine avec cylindrurie et présence d'hématies. On note de plus la présence de pigments et de sels biliaires.

La ponction lombaire pratiquée le 5 mai permet d'obtenir un L.C.R. jaune où l'examen chimique révèle une forte hyperalbuminose. Mais la plus grande partie du L.C.R. ayant été par erreur, inoculée à un cobaye, il n'a pu de ce fait être étudié au point de vue cytologique.

Le Sérodiagnostic effectué à l'Institut Pasteur (Mme Kolochine-Erber) ayant donné un résultat à la fois positif pour le L.I.H. et pour le L. « Canicola » (à un taux plus élevé), une nouvelle recherche est pratiquée en pleine convalescence ; elle montre que le sérodiagnostic est en réalité positif pour le S.I.H. (25/5).

Le malade sort le 25 mai, parfaitement guéri, mais accusant encore une certaine asthénie et de l'amaigrissement. Il est revu vers la fin juillet ayant récupéré son poids normal et repris entièrement ses forces. (U.S. : 0,30).

L'étude analytique du cas permet de souligner les points suivants : il s'agit d'une spirochétose de forme ictérique et plus particulièrement méningo-ictéro-hémorragique, réalisant rapidement le type d'une hépatonéphrite spirochétosique avec ictère grave, anurie et hyperazotémie (5 gr. 60). Au point de vue thérapeutique, on retiendra l'action favorable de la Pénicilline (1.680.000 U. O. en 7 jours) et surtout celle plus heureuse encore des injections soit intraveineuses de novocaïne, soit en infiltrations lombaires alternées avec des infiltrations du pédicule rénal. On est en droit de rapporter à ces dernières régulièrement poursuivies durant huit jours l'amélioration et le relèvement quasi immédiat de la diurèse, la reprise des fonctions rénales bloquées sans doute par des phénomènes vasomoteurs d'origine inflammatoire. De plus, la rechute douteuse se réduit à un très léger mouvement dont on peut à peine discerner l'ébauche sur la courbe thermique (10-14/5).

Enfin, le taux progressivement croissant de l'azotémie (2,50 le 8e jour à 5,60 le 13e) pour une diurèse quotidienne

de 2.500 cm3 à 1.500 cm3 mérite d'être signalé. Peut-être offre-t-il d'ailleurs moins d'intérêt que l'effort de concentration, libérateur du rein qui du 9/5 au 15/5 a éliminé 25 gr. d'urée par litre, pour une diurèse de 3.000 cm3 environ.

(Observation du Service de Médecine générale de l'Hôtel-Dieu du Dr Bounhoure).

Observation VI

Leptospirose à forme ictéro-méningée grave traitée par pénicillothérapie et novocaïnisation du pédicule rénale

(Bounhoure - Ruffié - Calazel - Ginouilhac)
(à paraître « Soc. Méd. Hôp. Paris », Juillet 1948)

La... Jean, âgé de vingt-six ans, égouttier, est admis dans le Service de Médecine générale de l'Hôtel-Dieu, le 30 juin 1947, Salle Notre-Dame n° 13, pour état infectieux grave avec syndrome méningé. Le malade asthénique, mais assez lucide, répond avec précision au cours de l'interrogatoire. De ce dernier on peut retenir : l'absence d'antécédents pathologiques dans l'enfance et l'adolescence ; le début brutal, quatre jours avant l'hospitalisation de l'affection actuelle par un frisson intense très violent suivi d'une très forte poussée de fièvre avec rachialgie et céphalées, cependant depuis quelques jours le sujet se sentait déjà très fatigué. Très rapidement ce tableau clinique de début s'est complété par l'aggravation de la rachialgie avec céphalée constante, des nausées suivies de vomissements bilieux, des myalgies atroces, avec hyperthermie à 40°. Puis quelques signes pulmonaires et urinaires ont fait leur apparition : toux sèche, fréquente, légère dyspnée, oligurie avec urines rougeâtres et foncées.

Il s'agit d'un homme jeune, blond, amaigri au faciès légèrement grippé et subictérique, couché dans son lit en « chien de fusil » se plaignant de photophobie. Il ne vomit pas mais se plaint de nausées fréquentes.

L'*examen clinique* révèle l'existence d'un syndrome méningé associé à un état infectieux. En effet, on note la présence d'un signe de Kernig indiscutable avec signe de la nuque, d'un signe de Brudzenski et contro-latéral, positifs. Le

malade est raide, cependant les contractures sont surtout accusées dans la région lombaire ainsi qu'au niveau des membres inférieurs. La mobilisation de ces derniers, assez difficile aggrave les myalgies. Les réflexes tendineux sont vifs. Pas de troubles notables de la sensibilité ; réflexes pupillaires normaux. Au niveau de l'appareil respiratoire on découvre l'existence d'un foyer siégeant au sommet gauche en avant, au sein d'une zone de submatitée, avec respiration soufflante, et bruits adventices très discrets, par contre, forte matité à la base droite et en arrière. Les bruits du cœur sont normaux, le rythme ralenti (bradycardie à 50) T. A. : 11-7 (V.L.) L'abdomen est rétracté. Il existe une hépatomégalie notable (foie débordant de trois travers de doigt le bord costal sur la ligne mamelonnaire) avec tuméfaction de la rate. Le colon est rétracté et douloureux au palper. Etat suburral des voies digestives. Selles rares et légèrement décolorées.

Au niveau de la face amaigrie et grippée il existe un reflet subictérique, peu accusé d'ailleurs au niveau des conjonctives, hyperhemiées.

La diurèse est nettement diminuée : les urines rares, de couleur sombre et épaisses, atteignent un volume global de 250 cm3 en 24 heures, elles renferment de l'albumine et des pigments biliaires, bien que les téguments ne soient pas franchement ictériques. Il n'y a pas de prurit, ni de signes cutanés de purpura. Une hémoculture est pratiquée (bouillon et bile) qui demeurera négative les jours suivants. La ponction lombaire donne les résultats suivants :

L.C.R. clair	Albumine	0,50	
	Cellules	15	10 lymphocytes 5 polynucléaires
	R.W.	négatif	
	Benjoin	négatif	

Le début brutal, le syndrome méningo-subictérique, la profession du malade (égouttier), permettent d'envisager le diagnostic clinique de L.I.H. après avoir éliminé ceux de pneumonie, infection éberthienne, méningite tuberculeuse.

Le lendemain l'état s'aggrave ; on note en effet l'accen-

tuation du syndrome méningé et de la céphalée qui atteint une violence extrême ; la fièvre se maintient aux environs de 39°5, le volume des urines tombe à 150 cm3. L'examen cytochimique révèle la présence d'une forte albuminurie avec cylindrurie (Pigments et sels biliaires) le taux de l'urée sanguine ne tarde pas à s'élever progressivement dans les jours suivants :

Le 30/6 1947	0,55 p. mille
Le 2/7 1947	1,05 p. mille
Le 3/7 1947	1,10 p. mille

Ce jour-là l'urée urinaire ne dépasse pas 10 gr. p. mille et la constante d'Ambard atteint : 0:,09.

Au niveau des téguments et des muqueuses, en dehors de la teinte subictérique, on ne relève pas de trace de pétéchies ni d'ecchymoses, ni d'hématomes.

Le diagnostic de S.I.H. semble se confirmer cliniquement et il paraît d'autant plus vraisemblable que le beau-frère du malade, exerçant comme lui la profession d'égouttier, a été hospitalisé quelques semaines avant dans le Service pour une forme grave dont il a guéri.

Dans ces conditions on prélève 20 cm3 de sang en vue d'une inoculation au cobaye et d'un séro-diagnostic S. I. H. (Institut Pasteur) et on institue un traitement visant à la fois l'état infectieux et le syndrome rénal ; il consiste dans l'injection quotidienne de 240.000 U.O. de Pénicilline et l'injection de novocaïne suivant les indications générales et la technique de Chauvin et Gaujoux, mais complété par des injections de novocaïne intraveineuse. Le malade reçoit quotidiennement :

10 cm3 intraveineux

20 cm3 en infiltration lombaire alternées avec infiltration du pédicule rénal.

De plus, extrait de foie, sérum glucosé hypertonique (IV-50 cm3) et isotonique sous cutané (500 à 1 litre) et en goutte à goutte rectal (Murphy).

Sous l'action de cette thérapeutique l'évolution se montre immédiatement favorable : en effet, dès le 3 juillet, le syn-

drome méningé s'estompe pour s'effacer le 6 juillet. La température tombe rapidement à 37° et se maintient à la normale les jours suivants. La rechute thermique ne se produit pas. D'autre part la diurèse se relève après la première novocaïnisation et atteint 2 litres puis 3 litres par 24 heures dès le 3e jour et cette poyurie se prolonge six jours ; puis le volume retombe le 7e jour à 1.500 cm3. L'élimination de l'urée urinaire suit une courbe parallèle et atteint 25 gr. p. mille par litre dès le 4 juillet et se maintient à ce taux durant toute la phase polyurique. Le subictère disparaît le 8 juillet et le malade pâle, amaigri, apyrétique, entre en convalescence. T. 36°8. A ce moment-là le taux de l'urée sanguine ne dépasse pas 0,35 par litre pour une urée urinaire de 25 gr. p. mille. La constante d'Ambard est de 0,07. La T.A. remonte à 13/7. Une nouvelle ponction lombaire confirme cette guérison :

Liquide clair : Albumine : 0,20
Cellules : 4
R.W. et B.C. : négatifs

Quelques jours après le malade quitte le service, entièrement guéri. Le sérodiagnostic effectué à l'Institut Pasteur (Madame Kolochine-Erber) est positif (15-7-47) pour la Leptospirose I. H.

La dose totale de pénicilline s'élève à 1.680.000 U. O. La novocaïnisation a été pratiquée durant sept jours par voie intraveineuse et surtout par infiltrations lombaires et infiltrations du pédicule rénal alternées.

L'étude objective des faits cliniques permet de penser que dans ce cas, l'évolution favorable et en particulier l'absence de rechute, relèvent de l'action favorable de la pénicillothérapie (bien qu'il s'agisse là d'une action thérapeutique encore discutée) par contre, nous avons l'entière conviction que la novocaïnisation et plus particulièrement les infiltrations du pédicule rénal, ont joué un rôle capital dans le relèvement de la diurèse. Cette action, il y a lieu de le noter a été immédiate et s'est traduite par une véritable polyurie.

(Observation du Service de Médecine Générale de l'Hôtel-Dieu du Dr Bounhoure).

BILAN DE LA THERAPEUTIQUE MODERNE

Il résulte de l'étude analytique des quatre premières observations que la Pénicillothérapie a une action favorable indiscutable sur l'évolution de la Spirochétose Ictéro-Hémorragique.

Mise en œuvre au septième jour de la maladie dans le premier cas (2.200.000 U.O. en 10 jours) elle n'empêche pas l'apparition d'une hémorragie intestinale. Cependant dans les 48 heures, l'hépatomégalie diminue et le syndrome hémorragique s'estompe (disparition des hématomes aux points d'injections). La diurèse reste réduite un certain temps puis passe brusquement à 1.200 cm3 le troisième jour tandis que l'état général s'améliore progressivement. Mais dans les jours qui suivent, le syndrome oligurique réapparaît et le malade succombe peu après.

Dans l'observation II, bien qu'entreprise tardivement (au 20e jour)en raison de la gravité du cas, la Pénicilline (2.320.000 U.O. en tout) amène dès le lendemain une amélioration manifeste de l'état général. Deux jours après, l'ictère commence à décroître tandis que les signes neurologiques ne régressent que plus lentement.

Le troisième malade est, lui aussi, gravement atteint et en danger quand le traitement pénicillé est commencé le sixième jour (2.000.000 U.O. en 9 jours). Bien que sans action sur l'ictère et sur l'hépatomégalie il entraîne une amélioration rapide de l'état général et une augmentation importante de la diurèse mais il n'empêche pas la rechute thermique de se produire.

Chez la malade n° 4, l'institution du traitement par la

Pénicilline entrepris au huitième jour (2.000.000 U.O. en 18 jours) est suivie en 24 heures d'une chute thermique avec retour de la température à la normale tandis que les signes physiques et fonctionnels régressent. Il y a cependant une reprise de la fièvre mais elle est peu marquée, atteignant tout au plus 38°. Il n'y a pas eu d'ictère.

De plus, signalons que chez les six malades traités par Patterson dès le début de la maladie, l'évolution fut écourtée et l'état infectieux moins sévère après l'institution du traitement par la Pénicilline.

La température tombe brusquement chez deux de ses malades et en lysis chez les autres. Dans quatre cas, il n'y a pas de rechute thermique et chez les quatre malades qui ne présentent pas d'ictère à l'hospitalisation, celui-ci ne fait pas son apparition par la suite.

Un fait domine donc cette étude clinique, c'est avant tout l'amélioration nette et rapide de l'état général que la plupart des Auteurs, qui ont expérimenté cette thérapeutique, ont déjà signalée. Il est dès lors logique d'y recourir puisqu'elle est à la fois active, sans inconvénient et sans contre-indication.

Dans les deux observations du groupe B, la Pénicillothérapie (1.680.000 U.O. en 7 jours) et les Infiltrations anesthésiques du Pédicule rénal quotidiennes ou bi-quotidiennes ont donné les résultats ci dessous.

Malade n° 5 reprise de la diurèse dans les 24 heures qui suivent l'infiltration (7e jour de la maladie) alors qu'il était anurique depuis deux jours. La perméabilité rénale, d'abord perturbée, s'améliore dès lors progressivement ainsi que l'état général en dépit d'une aggravation passagère du syndrome urémique. La rechute thermique est peu marquée.

Dans la sixième observation, le traitemnt est entrepris à partir du quatrième jour. La diminution des signes méningés est rapide, la température tombe à la normale le lendemain. La diurèse se relève aussitôt après la première infiltration du pédicule rénal. L'ictère disparaît au quatrième jour et la rechute fébrile n'a pas lieu.

Vu l'efficacité certaine et l'inocuité absolue de cette mé-

thode, il est logique de l'associer dans les formes anuriques et dans les formes avec oliguries extrêmes au traitement par la Pénicilline déjà préconisé.

Tout malade atteint de S.I.H. est en danger car il présente une Hépato-Néphrite et il en est de l'Ictère Spirochétosique comme de tous les ictères infectieux : on sait comment il commence, on ne sait pas comment il finira. Ce malade va donc nécessiter le maximum d'attention et de soin ; il n'est pas possible dès lors de lui refuser le bénéfice de cette double thérapeutique dont nous pouvons attendre les meilleurs résultats.

En conclusion, la Pénicillothérapie, bien que son action soit contestée par plusieurs Auteurs en raison, semble-t-il, de la Pénicillo-résistance de quelques souches de Spirochètes ictéro-hémorragiques, doit être mise en œuvre car, comme nous l'avons vu, l'institution de ce traitement est suivie rapidement d'une amélioration sensible de l'état général.

De même, dans les formes anuriques, la *méthode* de Chauvin et Gaujoux qui a déjà obtenu de grands succès en Urologie, doit être entreprise pour tenter de débloquer un rein qui est plus inhibé par des phénomènes vaso-moteurs que véritablement lésé.

CONCLUSION

I. — La Leptospirose d'Inada-Ido constitue encore dans la majorité des cas, une affection redoutable, susceptible d'entraîner la mort ; la multiplicité de ses formes ictériques ou anictériques, leur extrême polymorphisme, rend parfois très ardue la tâche du Clinicien.

De ce fait, le diagnostic doit toujours être étayé par les résultats des recherches de laboratoire dont les principales demeurent sans contredit : la mise en évidence du Spirochète dans les urines — l'inoculation au cobaye des urines, du sang ou du L.C.R. du malade — le test sérologique (agglutination). La primauté de ce dernier ne saurait être contestée.

*
* *

II. — Le traitement classique de cette infection, pouvait jusqu'à ces dernières années, se résumer ainsi :

diète hydrique, balnéation, lavements froids, uroformine, extrait de foie, sérum glucosé, enfin sérothérapie curative par le sérum de MARTIN et PETTIT — dont l'inoculation pour être efficace nécessitait (et nécessite encore) une application aussi précoce que possible.

A l'heure actuelle ce schéma doit être complété par la *Pénicillothérapie* dont l'indication est unanimement admise à la suite des travaux de médecine expérimentale des Anglo-Saxons.

Il semble bien que la Pénicilline agisse (de façon puissante et rapide) sur l'Hépatite et la Néphropathie. Cliniquement

cette action très heureuse se traduit par la sédation de la fièvre, la disparition précoce de l'albuminurie et de la cylindrurie, l'absence de rechute, enfin le relèvement rapide de l'état général.

Les doses à utiliser sont en moyenne et selon la gravité de :

240.000 U.O. pro die pour une série de 7 à 8 jours soit : 1.680.000 U.O. à 1.920.000 U.O. ou bien 2.600.000 UO en dix jours.

Ces doses, courantes en pratique, suffisent, dans les cas ordinaires, pour obtenir la guérison. Il ne paraît pas utile, sauf indications spéciales de recourir à la voie rachidienne.

*
* *

III. — Enfin, dans certains cas particulièrement graves, avec anurie persistante et blocage rénal prolongé, il paraît logique de recourir à une technique qui a déjà fait ses preuves en Urologie, celle de Chauvin-Gaujoux. Elle consiste en *infiltrations anesthésiques du Pédicule Rénal,* à l'aide d'une solution de Novocaïne à 1 %.

Cette méthode, dont on ne saurait contester le bien fondé, est susceptible de donner dans des cas extrêmement graves, des résultats à la fois rapides et brillants.

Au point de vue rénal, ils peuvent être ainsi schématisés :

reprise immédiate de la diurèse avec crise polyurique secondaire, dans les 48 heures, en pleine phase d'hyper-azotémie croissante.

*
* *

Le clinicien est donc en droit de recourir, en cas de S.I.H. grave, avec anurie persistante à une thérapeutique nouvelle et très active qui associe :

1° la *Pénicillothérapie* à doses moyennes ;

2° la *Novocaïnisation :*

a) générale (par voie veineuse) ;

b) locale à l'aide d'infiltration anesthésique du pédicule rénal, alternées avec des infiltrations lombaires.

L'activité, l'inocuité et l'efficacité de cette médication méritent d'être soulignées.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
CALVET

Vu : *Le Doyen,*
CALVET

Vu *et permis d'imprimer*

Toulouse, le 19 Juillet 1948

Pour le Recteur : Le Doyen Délégué,
CALVET.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAHAM, CHAIN, FLETCHER, FLOREY, GARDNER, HEATLY et JENNINGS. — *The Lancet*, 1941, 11, p. 177.

ALSTON et BROOM. — *British Medical Journal*, London, n° 23, 2-XII-1944, p,. 178. (La Pénicilline dans la Leptospirose expérimentale du cobaye).

AUGUSTINE, WEINMAN, Mac ALLISTER. — *New England J. Med.* 231, 7-IX-1944, pp. 358-359. (La Pénicilline sodique dans le traitement de la maladie de Weil expérimentale).

BOULIN, UHRY, KAUFMAN, PIERARD. — *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris*, n° 1-2, 18-1-1946, pp. 54-56.

BULMER. — *British Medical Journal*, London 27-1-1945, p. 113.

CHANG. — *The Journal of clinical Investigation*, n° 25 5-IX-1946 pp. 762-760. (Etude critique de l'effet de la Pénicilline sur Leptospira Ictero-Hemorrogiæ in vitro et sur la leptospirose du cobaye).

CROSS. — *The Lancet*, 1945, I, N° 7, 17-11-1945, pp. 211-212.

DANA, CORÇOS, HALFON, Mlle CHABAT. — *La Tunisie médicale*. N° 2 Mars-Avril 1947, pp. 47-48.

DELAY, DESCLEAUX, NITTI, GENDROT, DIGOT. — Sur deux cas de délire azotémique traités par injection intra rachidienne de Pénicilline. — (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11-1-1946, pp. 13-14).

DEROT et HERVY. — Forme fébrile pure de la Leptospirose d'Inada-Ido et l'action thérapeutique de la Pénicilline. (*Paris Médical*, 18-1-1947).

DEROT, HERVY et BERNIER. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 28, 25-X-1947, pp. 481-484.

FARAH H. — *Thèse de Paris*, 1938.

FOUQUET L. — *Thèse de Paris,* 1947.

GAUJOUX. — Traitement de certaines anuries par l'infiltration anesthésique du Pédicule Rénal, 1944.

GEYER. — *Revue de Médecine Navale* T.I., N° 1, 1947, pp. 69-73.

GUICHARD, CREYSSEL et CORTET. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon in Lyon Médical,* n° 25, 22-VI-1947, pp. 415-417.

HART. — *British Medical Journal,* London n° 23, 2-XII-1944, p. 720.

HEILMAN et HERREL. — Proceeding of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, vol. 19, 23-11-1944, pp. 89-99. (Pénicillothérapie dans la S.I.H. expérimentale du cobaye).

HEILMAN. — Proceeding of the Staff Meetings of the Mayo Clinic, vol. 20, 1945, p. 169.

HUTCHINSON. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1946, pp. 81-83.

LABAT. — Thèse de Toulouse, 1947.

LAFEUILLE. — *Thèse de Lyon,* 1941.

LARSON. — *Public Health Rep.* Washington, n° 60, 23-III-1945, pp. 319-323. (Etude comparée du Traitement Pénicillothérapique et sérothérapique dans la S.I.H. expérimentale de la souris blanche).

LECHELLE et BOULANGER. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* n° 1-2, 18-1-1946, pp. 43-44.

LEMIÈRE. — Spirochétose Anictérique in « Maladies Infectieuses » 1937, 2e série, pp. 77-89.

LOEPER (Maurice). — L'Hépatie spirochétosique in « Les Hépatites », 1937 pp., 86-134.

MOREAU, BOUDIN, CLERC. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* n° 23, 27-VI-1947, pp. 588-590.

NIEMI. — *Annales Médicinae Internae Fenniae,* 35, Ser. B. n° 1 1946, pp. 95-99.

PASTEUR VALLERY-RADOT, MILLIEZ, VIAL et DUIZEAND. — *Bull. et Mém. Soc. Hôp. Paris,* n° 7, 21-11-1947, pp. 112-113.

PATTERSON. — *The Journal of the American Medical Association,* Chicago 134 : 13-26-VII-1947, pp. 1077-1080 (61 cas de S.I.H. dont 6 traités par la Pénicilline).

PETERSEN (Borg) et SCHMIDT. — *Acta. Path. Microbiol. Scand* 22, 1945, p. 462.

REILLY. — *Thèse de Paris,* 1919.

SEDALLIAN, MONNET, MOINECOURT et BRETTE. — *Soc. Méd. Hôp. Lyon* in *Lyon Médical,* n° 25, 22-VI-1947, pp. 412-415.

J. TAPIE et BOUNHOURE. — Deux cas de Spirochétose méningée à forme pure. (*Bulletin et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 1924.

WAKSMAN et SCHATZ. — *J. Amer. Pharmac. Association,* 34, 1945, p. 273.

WYLIE. — *The Journal of Pathology and Bacteriology,* 58, 1946, p. 351.

WYLIE. — *Thèse de l'Université de Londres,* 1946.

WYLIE et VINCENT. — *The Journal of Pathology and Bacteriology,* 59, 1947, pp. 247-254.